

Modellierung von Verteilungskoeffizienten pharmazeutischer Wirkstoffe in kolloidalen Systemen

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Matthias Buggert
aus Berlin

Von der Fakultät II

- Mathematik und Naturwissenschaften -
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Ingenieurwissenschaften
- Dr.-Ing. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss

Vorsitzender: Prof. Dr. Michael Gradzielski
Berichter: Prof. Dr. Reinhard Schomäcker
Berichter: Prof. Dr. Wolfgang Arlt

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 18. Juli 2008

Berlin 2008

D83

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Fachgruppe Technische Chemie an der Technischen Universität Berlin und am Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik der Friedrich- Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.

Mein Dank gilt meinen beiden Doktorvätern, Herrn Prof. Reinhard Schomäcker und Herrn Prof. Wolfgang Arlt für die vertrauensvolle und fruchtbare Zusammenarbeit, die umfangreiche Unterstützung während aller Phasen meiner Tätigkeit und für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas, als auch Herrn Prof. Michael Gradzielski für die Bereitschaft zur Übernahme des Vorsitzes des Promotionsausschusses.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Irina Smirnova, Leiterin der Arbeitsgruppe „Thermodynamik Pharmazeutischer Wirkstoffe“, und Frau Dr. Liudmila Mokrushina, meiner Zimmerkollegin, die beide durch intensive und zahlreiche Diskussionen, Anregungen, Ideen und einer sehr kreativen Büroatmosphäre zum erfolgreichen Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinem Masterarbeiter Chandrasekaran Natarajan, meinem Studienarbeiter Sebastian Werner und meinen Austauschstudenten und studentischen Mitarbeitern, David Botello-Payro, Anna Varchyna, Ayman Makky, Sabrina Kirner bedanken, die alle zu meiner Arbeit beigetragen haben.

Allen meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die Herzlichkeit, Hilfsbereitschaft und die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre, sowohl in Berlin als auch in Erlangen.

Herrn Prof. Edward Maginn (University of Notre Dame) danke ich für die Überlassung der mit MD-Simulationen ermittelten Molekülstrukturen der Triton- Konformere und dem COSMOlogic- Team für die stetige Bereitschaft zu Diskussionen. Herrn Dr. Georg Hager und Dipl.-Chem. Tino Ginon danke ich für deren tatkräftige Unterstützung bei der Nutzung des Rechenzentrums und des Programms Turbomole und Herrn Dr. Petr Kolar, der das Interesse an der Modellierung von Phasengleichgewichten in mir geweckt hat.

Der größte Dank gilt jedoch meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich mit ihrem Verständnis und ihrer Geduld während der gesamten Studien- und Promotionszeit unterstützt und den nötigen Rückhalt gegeben haben. Herzlichen Dank !

Inhaltsverzeichnis

<i>Symbole</i>	8
<i>Kurzfassung</i>	13
<i>Abstract</i>	15
1 <i>Einleitung</i>	17
2 <i>Zielsetzung</i>	19
3 <i>Grundlagen</i>	21
3.1 Kolloidale Lösungen.....	21
3.1.1 Tenside.....	21
3.1.2 Mizellen	22
3.1.3 Vesikel	25
3.1.4 Solubilisierung	25
3.2 Thermodynamik von Verteilungsgleichgewichten	27
3.2.1 Verteilungskoeffizienten	27
3.2.2 Modellierung von Verteilungskoeffizienten.....	29
3.2.3 Grenzflächenterm	30
3.3 Chemische und quantenmechanische Grundlagen.....	33
3.3.1 Konformeranalyse	34
3.3.2 Das Conductor-like Screening Modell COSMO	35
3.3.3 Conductor-like Screening Modell for Real Solvents COSMO-RS	38
3.3.4 Ab-initio und semiempirische Methoden der Quantenchemie	42
3.3.5 Dichtefunktionaltheorie.....	43
3.4 Ultrafiltration zur Vermessung von Verteilungskoeffizienten.....	47
4 <i>Methoden</i>	53
4.1 Modellierung von Verteilungskoeffizienten	53
4.1.1 Erstellung der Molekülgeometrien und Konformeranalyse	54
4.1.2 DFT- Geometrieoptimierung.....	56
4.1.3 Verteilungskoeffizientenberechnung mit COSMO-RS	57
4.1.3.1 Soluteaktivitätskoeffizienten in Systemen mit ionischen Substanzen	57
4.1.3.2 Berechnung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten	59
4.1.3.3 Berechnung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten	61
4.2 Vermessung von Verteilungskoeffizienten mittels Ultrafiltration.....	64

4.2.1	Versuchsapparatur.....	64
4.2.2	Experimentelles Vorgehen	66
4.2.3	Analyse.....	67
4.2.3.1	Probenanalyse mittels UV/Vis- Spektroskopie.....	67
4.2.3.2	Probenanalyse mittels HPLC	67
4.2.4	Berechnung der Verteilungskoeffizienten	69
4.2.5	Fehlerrechnung.....	71
5	<i>Darstellung und Diskussion der Ergebnisse</i>	75
5.1	Entwicklung eines Modellierungsvorgehens für K^{OW}	75
5.1.1	Modellierung der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke.....	76
5.1.2	Einfluss der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke auf K^{OW}	79
5.1.3	Einfluss von Lösungsmittelkonformeren auf K^{OW}	80
5.1.4	Einfluss von Solutekonformeren auf K^{OW}	85
5.1.5	Validierung des Modellierungsvorgehens	88
5.1.6	Erweiterung des Vorgehens auf multifunktionale Solutemoleküle	90
5.1.7	Berücksichtigung von Elektrolyten bei der Vorhersage von K^{OW}	92
5.1.8	Zusammenfassung des Modellierungsvorgehens für K^{OW}	96
5.2	Übertragung des Modellierungsvorgehens auf K^{MW}	97
5.2.1	Einfluss von Solutekonformeren auf K^{MW}	97
5.2.2	Einfluss von Tensidkonformeren auf K^{MW}	99
5.2.3	Berücksichtigung der Aggregatgröße bei der Vorhersage von K^{MW}	102
5.2.4	Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten: nichtionische Tenside	105
5.2.5	Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten: ionische Tenside	109
5.3	Ermittlung der Konformere mittels MD-Simulation.....	114
5.3.1	Wirkstoffkonformere.....	114
5.3.2	Tensidkonformere	120
5.4	Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten.....	124
5.4.1	Membranauswahl und Parameteroptimierung.....	125
5.4.1.1	Auswahl der Ultrafiltrationsmembran	125
5.4.1.2	Einfluss der Tensidkonzentration im Feed auf den Mizellenrückhalt.....	127
5.4.1.3	Einfluss des Retentatvolumenstroms auf den Mizellenrückhalt	128
5.4.1.4	Einfluss von Temperatur und Druck auf den Mizellenrückhalt.....	129
5.4.2	Wirkstoffverteilungskoeffizienten.....	131
5.4.2.1	Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus den Messwerten	132
5.4.2.2	Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus Regressionen.....	132
6	<i>Zusammenfassung und Ausblick.....</i>	135
7	<i>Literatur.....</i>	139

8	<i>Anhang</i>	155
A 1	Analysemethoden.....	155
A 2	HPLC Methode Paraben_grad	155
A 3	HPLC Methode Paraben_isokra.....	158
A 4	Eingesetzte Substanzen.....	160
A 5	Modellierungsergebnisse	165
A 6	LLE Oktanol/Wasser	165
A 7	Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten.....	168
A 8	Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten	183

Symbole

Lateinische Symbole

Zeichen	Bedeutung	Einheit
A	Moleküloberfläche	\AA^2
A	Peakfläche	
A	Fläche	m^2
a	Aktivität	
a	Kontaktfläche	\AA^2
b	Steigung	
c	Konzentration	mol/l
d	Durchmesser	m
E	elektrische Feldstärke	V m^{-1}
E	Energiefunktional	J mol^{-1}
E	Energie	J
e	flächenbezogene Energie	$\text{J mol}^{-1}\text{m}^{-2}$
g	molare freie Enthalpie	J mol^{-1}
\bar{g}	partiell molare freie Enthalpie	J mol^{-1}
H	Hamilton Operator	J
J	Fluss	$\text{m}^3 \text{m}^{-2} \text{h}^{-1}$
K	Verteilungskoeffizient (Molenbruch basiert)	
L	Länge	m
l	Länge	\AA
M	Molmasse	g mol^{-1}
m	Masse	kg
m	Steigung der Regressionsgerade	
N	Anzahl	
N	Aggregationszahl	
n	Normalenvektor	
n	Stoffmenge	mol
n	Anzahl	
n	Steigung der Regerssionsgerade	
P	Druck	bar
P	Verteilungskoeffizient (Molarität basiert)	
P	Häufigkeit	
q	molekulare Oberfläche	\AA^2
q	Detergenz	

R	Rückhalt	
r	Molekülradius	Å
r	Mizellenradius	nm
r	molekulares Volumen	Å ³
r	Volumenstrom	m ³ s ⁻¹
S	Selektivität	-
T	Energiefunktional	J mol ⁻¹
T	Temperatur	K
t	Zeit	S
V	externes Potenzial	
V	Volumen	m ³
v	molares Volumen	cm ³ mol ⁻¹
\bar{v}_i	Partiell molares Volumen	cm ³ mol ⁻¹
w	Massenbruch	
wc	Symmetriefaktor	
x	Molenbruch	

Griechische Symbole

Δ	Abschirmungsenergie	J mol ⁻¹
Δ	Differenz	
Δ	absoluter Fehler	
δ	relativer Fehler	
δ	Dicke	m
γ	Aktivitätskoeffizient	
ε	Dielektrizitätskonstante	C ² J ⁻¹ m ⁻¹
ε	Porosität	
η	dynamische Viskosität	Pa s
κ	Leitfähigkeit	S m ⁻¹
λ	anpassbare Parameter im kombinatorischen Term des COSMO-RS Modells	
μ	chemisches Potenzial	J mol ⁻¹
π	osmotischer Druck	bar
ρ	Dichte	kg m ⁻³
ρ	Elektronendichte	e Å ⁻³
σ	Ladungsdichte	e Å ⁻²
σ	Oberflächenspannung	mN m ⁻¹
σ	Standardabweichung	
τ	Umwegsfaktor	m

τ	Parameter im COSMO-RS Modell
Θ	Winkel
φ	Fugazitätskoeffizient
φ	Volumenbruch
ψ	Wellenfunktion

Hochgestellte Indizes

C	COSMO-RS
comb	kombinatorisch
E	Experiment
ex	extern
F	Feed
IF	Grenzfläche
L	flüssige Phase
M	Mizelle
MW	Mizellen/Wasser
n	Laufindex
OW	Oktanol/Wasser
P	Permeat
R	Retentat
res	residuell
ueg	homogenes Elektronengas (uniform electron gas)
T	Tensid
W	Wasser
I,II,III	Phasenbezeichnungen
α, β	Phasenbezeichnungen
∞	unendliche Verdünnung
*	ideal
,	auf die Masse bezogen
0	Standardzustand

Tiefgestellte Indizes

acc	Akzeptor
BP	Butylparaben
ber	berechnet
C	Korrektur
c	Kohlenstoffkette

cav	Kavität
cmc	Kritische Mizellbildungskonzentration
disp	dispersiv
don	Donator
EP	Ethylparaben
e	Elektron
ee	Elektron – Elektron
eff	effektiv
elec	elektrostatisch
exp	experimentell
ext	extern
ges	gesamt
HK	Hohenberg - Kohn
H	hydraulisch
H	hydrophob
H ₂ O	Wasser
hb	Wasserstoffbrücken
i	Komponente
J	Elektron-Elektron
j	Komponente
Kap	Kapilare
kin	kinetisch
LM	Lösungsmittel
max	maximal
m	Mischung
min	mininal
misfit	misfit im COSMO-RS Modell
Ne	Kern – Elektron
n	bezogen auf die Molekülanzahl
ncl	non-clasical
pot	potenziell
rep	repulsiv
res	residuell
S	Segment
S	Solvent
S	kinetisch
T	Tensid
TF	Thomas Fermi
vdw	van-der-Waals
w	bezogen auf die Molmasse

XC	Korrektur
0	Reinstoff
I, II, III ...	Phasenbezeichnungen
1,2,3...	Laufindizes

Konstanten

e	Elementarladung	$e = 1,602177 \cdot 10^{-19} \text{ C}$
R	allgemeine Gaskonstante	$R = 8,3144 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$
x	Konstante der Skalierung des Dielektrikums	$x_{\text{COSMO}} = 0,5$
π	Kreiszahl	3,14159265

Abkürzungen

B-P86	Becke – Perdow Funktional von 1986
cmc	kritische Mizellbildungskonzentration
COSMO	Conductor-like Screening Model
COSMO-RS	Conductor-like Screening Model for Real Solvents
CSM	Kontinuumsolvensmodell
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DTAB	Dodecyltrimethylammoniumbromid
HLB	Hydrophilen-Lipophilen-Bilanz
LCAO	Linearkombination von Atomorbitalen
LLE	Flüssig – Flüssig – Gleichgewicht
MCMM	Monte-Carlo Multiple Minimum
SCRf	Self Consistent Reaction Field
SDS	Natriumdodecylsulfat
RMS	Root-Mean-Square
TDDFT	zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie
TZVP	Triple Zeta Valence Polarization
UNIFAC	UNIQUAC Functional-group Activity Coefficients
VLE	Dampf – Flüssig - Gleichgewicht

Kurzfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Modellierung von Verteilungskoeffizienten verschiedener Substanzen, insbesondere von pharmazeutischen Wirkstoffen, in biologisch relevanten Systemen. Das Ziel ist es, ein Modellierungsvorgehen zu entwickeln, welches die Vorhersage der Verteilung organischer Substanzen zwischen einer unterschiedlich komplexen hydrophoben (Oktanol, Mizellkern, Membran) und einer hydrophilen Phase erlaubt. Grundlage der Modellierung ist das COSMO-RS Modell, welches die a-priori Vorhersage der thermodynamischen Eigenschaften aller beteiligten Komponenten basierend auf der Molekülstruktur und damit die Berücksichtigung von Konformationen eines Moleküls ermöglicht.

Zuerst wurde die Modellierung anhand des einfachen und gut untersuchten Systems Oktanol/Wasser erarbeitet und validiert. Dabei wurde der Einfluss von Konformeren der Lösungsmittel und des gelösten Stoffes (Solute) untersucht. Es wurde gezeigt, dass einzelne Konformere der Lösungsmittel- und Solutemoleküle einen starken Einfluss auf die Qualität der vorhergesagten Verteilungskoeffizienten besitzen. Eine zuverlässige a-priori Vorhersage von Verteilungskoeffizienten ist möglich, wenn bei der Modellierung gewichtete Mischungen der Lösungsmittel- und Solutekonformere berücksichtigt werden. Dabei ist die Qualität der Vorhersageergebnisse unabhängig von der verwendeten gewichteten Mischung der Lösungsmittel- und Solutekonformere, die mit Hilfe von Konformeranalysen im Vakuum ermittelt wurden. Eine weitere Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit kann erreicht werden, wenn die Konformere nicht im Vakuum sondern mit Methoden der Molekulardynamik in Gegenwart des gewünschten Lösungsmittels ermittelt werden. Die Oktanol-Wasser Verteilungskoeffizienten ($\log K^{OW}$) von Solutemolekülen verschiedener Stoffklassen konnten mit einem mittleren Fehler von 15% vorhergesagt werden. Diese Genauigkeit ist sehr gut und liegt im Bereich der bekannten Quantitative Structure – Activity Relationships. Die Vorteile des COSMO-RS Modells sind hier, dass eine Vorhersage auch für neuartige Wirkstoffe möglich ist, da ausschließlich die molekulare Struktur benötigt wird. Weiterhin wurde die Modellierung auf salzhaltige Lösungen erweitert, so dass es möglich ist, die Verteilungskoeffizienten in Gegenwart von chemischen Puffern bei verschiedenen pH-Werten vorherzusagen.

Im zweiten Schritt wurde das entwickelte Vorgehen auf kolloidale Systeme angewendet. Als repräsentatives System wurden mizellare Lösungen ionischer und nichtionischer Tenside ausgewählt. Für mehrere Klassen organischer Substanzen wurden die Verteilungskoeffizienten in verschiedenen mizellaren Lösungen ($\log K^{MW}$) mit einem mittleren Fehler von 7 bis 15 % vorhergesagt. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass auch ionische Substanzen (ionische Tenside, Salze) erfolgreich modelliert werden konnten.

Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass die a priori Vorhersage von Verteilungskoeffizienten komplexer Solutemoleküle, z.B. pharmazeutischer Wirkstoffe, mit dem COSMO-RS Modell möglich ist. Die erreichten Ergebnisse lassen erwarten, dass die erarbeitete Vorgehensweise auf andere kolloidale Systeme (z.B. Liposomen) und biologische Membranen übertragbar ist und somit eine universelle und zuverlässige Alternative zu systemspezifischen QSAR-Methoden darstellt.

Abstract

The present work deals with the modelling of partition coefficients of different solutes (including pharmaceuticals) in biological systems. The goal is to develop a reliable procedure to predict the partitioning of organic solutes between hydrophobic and hydrophilic phases. The considered hydrophobic phase may be of different complexity (octanol, micellar core, bilayer). The approach is based on the COSMO-RS model, which allows an a-priori prediction of the thermodynamic properties and thus the partition coefficients based only on the molecular structure of all system components. Therefore conformations of the molecular structure can be considered in the prediction.

As a first step, the modelling approach has been exploited for the known system n-octanol/water. The effect of the solute and solvent conformers has been studied. It has been shown, that single conformers of solute and solvent molecules have a remarkable influence on the predicted partition coefficients. The reliable prediction of partition coefficients is possible, when the weighted mixtures of solute and solvent conformers are considered in the modelling. In this case, the prediction quality is independent of the weighted mixture of the solute and solvent molecules identified by methods of conformational analysis in vacuum. Further improvement can be achieved when conformers are identified by molecular dynamics simulations in the presence of a solvent (n-octanol has been chosen as a representative solvent for the hydrophobic phase and water for the hydrophilic one).

The n-octanol/water partition coefficients ($\log K^{\text{OW}}$) of different solutes classes as well as of a series of pharmaceuticals were predicted with an average error of 15%. It is considered to be a very good accuracy, since it lies within the typical errors of the accepted Quantitative Structure – Activity Relationships. The advantage of the COSMO-RS model is its ability to provide the a priori prediction of partition coefficients based on the molecular structure only that would be of special value for novel pharmaceuticals and active agents.

Further on, the first calculations were made for the systems containing salts in the hydrophilic phase. The results show that the prediction of partitioning in the presence of buffers at different pH-values is principally possible.

As a second step, the developed approach has been applied to the aggregated systems - aqueous micellar solutions. Partition coefficients ($\log K^{\text{MW}}$) of several solute classes in the systems containing non-ionic and ionic surfactants have been predicted with an average error of 7% and 15%, correspondingly. It has to be especially emphasized that the predictions in the systems containing ionic species such as ionic surfactants have been done successfully.

The results demonstrate the applicability of the COSMO-RS model for the a priori prediction of partition coefficients of complex solutes, e.g., pharmaceuticals and active agents. Based on the presented results, we expect that the developed modelling approach can be also applied to the aggregated systems of higher complexity such as membranes or vesicles. Compared to the system specific QSAR methods, the COSMO-RS model can be considered as an universal and reliable alternative for the prediction of partition coefficients in the aggregated systems.

1 Einleitung

Die Verteilung einer Substanz, dem Solute, zwischen den verschiedenen Kompartiment eines Systems wird allgemein durch Verteilungskoeffizienten beschrieben. Insbesondere für Anwendungen im Bereich „Life Science“ ist hierbei die Kenntnis der Verteilungskoeffizienten in relevanten Systemen von Interesse. Diese Information bietet für pharmazeutische Anwendungen die Möglichkeit schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Wirkstoffentwicklung abzuschätzen, wie sich der potenzielle Wirkstoffkandidat in den verschiedenen Kompartiments des menschlichen Körpers verteilen wird. Hierbei dienen die Systeme n-Oktanol/Wasser, Mizellen/Wasser und Liposomen/Wasser als Modellsysteme für biologische Membranen bzw. als Standardsysteme für die Beurteilung von potenziellen Wirkstoffkandidaten [Hansch 1964, Mall 1995]. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit für den potentiellen Wirkstoffkandidaten effektive Trägersysteme zu entwickeln, wofür es jedoch ebenfalls notwendig ist, die Verteilungskoeffizienten aller im System beteiligten Substanzen zu kennen.

Der Verteilungskoeffizient eines Solutes zwischen den verschiedenen Kompartiments eines biologisch relevanten Systems kann entweder experimentell bestimmt oder mit geeigneten Methoden vorhergesagt werden. Auf Grund der Komplexität der Messungen in biologischen Systemen ist hier die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten vorteilhaft.

In der Literatur werden verschiedenen Methoden zur Modellierung von Verteilungskoeffizienten beschrieben. Eine Möglichkeit der Modellierung bieten Property-Property Relationships (PPR) und Quantitative Structure – Activity Relationships (QSAR): ClogP von Hansch und Leo [Hansch 1964] sowie LSER von Taft et al. [Taft 1985]. Die Nachteile aller dieser Methoden sind jedoch, dass keine physikalisch funktionellen Zusammenhänge zwischen den gesuchten und verwendeten Eigenschaften aufgebaut werden und die enthaltenen Parameter auf Regressionen experimenteller Daten beruhen, so dass sie nur für die Eigenschaft gültig sind, für die sie angepasst wurden.

Da die Verteilung einer Substanz durch das thermodynamische Gleichgewicht bestimmt wird, bieten Modelle, die auf der Berechnung des chemischen Potenzials bzw. der Aktivitätskoeffizienten beruhen, eine weitere Möglichkeit zur Modellierung von Verteilungskoeffizienten. Von Interesse sind hierbei vor allem Modelle, die eine Vorhersage der Aktivitäts- bzw. Verteilungskoeffizienten auf der Grundlage der molekularen Struktur

erlauben. Dies gilt insbesondere für pharmazeutische Wirkstoffe, für die eine Vorhersage der Verteilungskoeffizienten schon vor der ersten Synthese und damit in einem besonders frühen Stadium der Wirkstoffentwicklung ermöglicht wird. Hierfür eignet sich die strukturinterpolierende Gruppenbeitragsmethode UNIFAC, die bereits erfolgreich für die Modellierung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten eingesetzt wurde [Wienke 1998], oder das auf der Quantenmechanik basierende COSMO-RS Modell [Klamt 1995, Klamt 2000]. Die erfolgreiche Modellierung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten einfacher Substanzen mit dem COSMO-RS Modell wurde bereits von Maaßen [Maaßen 1995] und Clausen beschrieben [Clausen 2000].

In der vorliegenden Arbeit wird vorgeschlagen die Modellierung von Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell auf komplexe Solutemoleküle und biologisch relevante Systeme zu erweitern. Damit soll eine universelle Möglichkeit geschaffen werden, Verteilungskoeffizienten in diesen Systemen a priori vorherzusagen und die Qualität der Vorhersage deutlich zu verbessern.

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten verschiedener Solutemoleküle, insbesondere pharmazeutischer Wirkstoffe, in biologisch relevanten Systemen. Hierzu wird das COSMO-RS Modell angewendet, mit dem die Aktivitätskoeffizienten beliebiger Substanzen in unterschiedlichen Systemen a priori vorhergesagt werden können. Das COSMO-RS Modell verbindet quantenmechanische Methoden mit Methoden der statistischen Thermodynamik und ermöglicht, basierend auf den molekularen Strukturen aller beteiligten Substanzen, auf ihr Wechselwirkungsverhalten in Lösungen zurückzuschließen. Die Berechnung der Verteilungskoeffizienten erfolgt direkt aus den vorhergesagten Aktivitätskoeffizienten.

Die prinzipielle Anwendbarkeit des COSMO-RS Modells für die Vorausberechnung von Grenzaktivitätskoeffizienten und Verteilungskoeffizienten einfacher Solutemoleküle im System n-Oktanol/Wasser wird von Maaßen [Maaßen 1996] und Clausen beschrieben [Clausen 2000]. Putnam et al. [Putnam 2003] wende das COSMO-RS Modell ebenfalls erfolgreich für die Vorhersage von Grenzaktivitätskoeffizienten an. Diedenhofen et al. [Diedenhofen 2003] berichten über die Vorhersage von Grenzaktivitätskoeffizienten organischer Verbindungen in ionischen Flüssigkeiten. Dieses eröffnet die Möglichkeit auch Verteilungskoeffizienten in Systemen mit ionischen Komponenten (im vorliegenden Fall z.B. Puffer, ionische Tenside, dissoziierte Wirkstoffe) vorherzusagen. Die Tauglichkeit des COSMO-RS Modells für die Modellierung von Systemen mit pharmazeutischen Wirkstoffen wird von Kolář et al. [Kolář 2003] und Klamt et al. [Klamt 2001] demonstriert. Kolář et al. setzen COSMO-RS als Hilfsmittel für die theoretische Auswahl von Lösungsmitteln für Pharmazeutika ein. Klamt et al. belegen die Anwendbarkeit von COSMO-RS für die Vorausberechnung der Löslichkeit von Pestiziden und pharmazeutischen Wirkstoffen. Jork et al. [Jork 2005, Jork 2006], Spuhl [Spuhl 2006] und Buggert [Buggert 2003] zeigen, dass verschiedene Konformationen eines Moleküls einen direkten Einfluß auf die Qualität der Vorhersage von Aktivitätskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell besitzen.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Vorgehen für die Modellierung von Verteilungskoeffizienten verschiedener Klassen von Solutemolekülen entwickelt. Dabei soll das Vorgehen zunächst für das gut untersuchte System n-Oktanol/Wasser erarbeitet und die Einflüsse von Konformationen der Lösungsmittel- und Solutemoleküle, sowie der

Zusammensetzung der zwei flüssigen Phasen auf die Vorhersageergebnisse untersucht werden. Die Validierung des Vorgehens erfolgt durch den Vergleich von experimentellen Verteilungskoeffizienten mit den vorhergesagten Werten für unterschiedliche Klassen von Molekülen: einfache Solutemoleküle, Solutes mit nur einer funktionellen Gruppe und multifunktionale Moleküle, zu denen auch pharmazeutische Wirkstoffen zählen.

Das ermittelte Vorgehen für die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten wird anschließend auf das System Mizelle/Wasser übertragen. Um die Größe der Mizellen bei der Modellierung zu berücksichtigen, wird das COSMO-RS Modell um einen Grenzflächenterm [Morton 1954] erweitert und dessen Einfluss auf die Vorhersage untersucht. Im Gegensatz zu den Lösungsmitteln Wasser und n-Oktanol, sind Tenside Moleküle, die eine große Anzahl von Konformeren ausbilden können. Aus diesem Grund wird der Einfluss der Tensidkonformere auf die Vorhersagegenauigkeit untersucht und anschließend die Anwendbarkeit des COSMO-RS Modells für die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten für Systeme, die ionische und nichtionische Tenside enthalten geprüft.

Anhand der Modellierungsergebnisse ist eine Aussage über die Anwendbarkeit bzw. Übertragbarkeit des Vorgehens auf andere biologische Systeme (Liposomen, Membranen) zu treffen.

Um die teilweise in der Literatur fehlenden experimentellen ermitteln zu können, soll eine Ultrafiltrationsapparatur zur experimentellen Bestimmung von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten aufgebaut und in Betrieb genommen werden.

3 Grundlagen

Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die Eigenschaften kolloidaler Systeme und deren Anwendungen eingegangen, bevor im zweiten Teil die entsprechenden Verteilungskoeffiziente und deren Modellierung dargestellt wird. Der dritte Teil beinhaltet die für die Modellierung benötigten thermodynamischen Grundlagen von Verteilungsgleichgewichten. Im vierten Teil wird auf die chemischen und quantenmechanischen Grundlagen für die Modellierung von Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell eingegangen. Im letzten Abschnitt wird die Ultrafiltration als eine Methode zur experimentellen Bestimmung von Verteilungsgleichgewichten in kolloidalen Systemen beschrieben.

3.1 Kolloidale Lösungen

Kolloidale Lösungen sind zweiphasige Systeme, bei denen Kolloide in einer kontinuierlichen Phase fein verteilt sind. Als Kolloide werden allgemein Aggregate bzw. Cluster aus vielen Molekülen oder kleine Festkörper bezeichnet. Im besonderen Fall von oberflächenaktiven Substanzen aggregieren Tensid- bzw. Lipidmoleküle zu Mizellen und Vesikeln, die auch als Assoziationskolloide bezeichnet werden.

3.1.1 Tenside

Tenside (von lat. Tensio = Spannung) sind amphiphile Moleküle, die sich in ihrem Aufbau durch einen hydrophilen (polaren) und einen hydrophoben (unpolaren) Teil auszeichnen. Aus ihrem molekularen Aufbau leiten sich die grenzflächenaktiven Eigenschaften der Tenside ab, z.B. die Reduktion der Grenzflächenspannung. Die Kopfgruppe dieser Moleküle ist aus polaren Gruppen aufgebaut, z.B. Polyethoxylate, Sulfate und andere [Jones 1995, Bueren 1971]. Der hydrophobe Molekülteil besteht aus einer oder mehreren Kohlenstoffketten, die linear oder wenig verzweigt sein und aromatische Ringe bzw. Doppelbindungen etc. enthalten können [Onken 1996]. Tenside können nach der Ladung ihrer hydrophilen Kopfgruppen wie in Tab. 3-1 eingeteilt werden.

In wässrigen Lösungen dissoziieren anionische Tenside zu Tensidionen mit negativer Ladung, die für die grenzflächenaktive Wirkung verantwortlich sind, und einem positiv geladenen Gegenion. Kationische Tenside zerfallen zu einem positiv geladenen Tensidion

und einem negativ geladenen Gegenion. Durch ihre positive Ladung können sie negativ geladene Flächen belegen und deren Oberflächeneigenschaften verändern. Amphotere oder zwitterionische Tenside wirken in sauren Lösungen als kationische Tenside, in basischer Umgebung wie anionische Tenside. Die Löslichkeit nichtionischer Tenside wird durch ihre hydrophile Kopfgruppe bestimmt [Onken 1996].

Tab. 3-1: Einteilung der Tensidklassen nach [Onken 1996].

Tensidklasse	Aufbauprinzip	Beispiel
Anionisch	— \ominus X^{\oplus}	SDS
Kationisch	— \oplus X^{\ominus}	DTAB
Nichtionisch	— \blacksquare	Triton X-100
Zwitterionisch	— \oplus — \ominus	Betain

3.1.2 Mizellen

In wässrigen Lösungen sind Tenside nicht gleichmäßig verteilt. Sie reichern sich bei niedrigen Konzentrationen an den Grenzflächen an und bilden ab der kritischen Mizellbildungskonzentration (engl. critical micellar concentration, cmc) Tensidaggregate, die Mizellen, aus [Onken 1996]. Die cmc ist bei nichtionischen Tensiden von der Molekülstruktur abhängig, z.B. von der Länge des hydrophilen Anteils, während im Fall der ionischen Tenside die Ionenstärke der Lösung entscheidend ist [Holmberg 2003]. Die Mizellbildung ist reversibel, d.h. dass die Mizellen bei einer Verdünnung der Lösung unter den Wert der cmc wieder zerfallen.

Wie in Abb. 3-1 dargestellt, ist die cmc ein sehr schmaler Bereich der Tensidkonzentration in dem sich die Eigenschaften der mizellaren Lösung nachhaltig verändern [Tanford 1980], wobei vor allem die Detergenz d (Reinigungsfähigkeit), die Leitfähigkeit κ (für ionische Tenside), der osmotische Druck π und die Oberflächenspannung σ zu nennen sind [Rangel 2005]. Dabei nimmt die Reinigungsfähigkeit im Bereich der cmc stark zu, da Schmutzpartikel in den Mizellen solubilisiert werden können. Die Oberflächenspannung der Lösung bleibt oberhalb der cmc konstant, da die Konzentration der frei im System gelösten Tensidmoleküle nahezu konstant ist. Zugefügte Tensidmoleküle werden in den Mizellen aggregiert und wirken somit nicht mehr oberflächenaktiv. Daher kann der Bereich der cmc eines Tensides durch die Beobachtung einer oder mehrerer der vorgestellten physikalischen Eigenschaften bestimmt werden. Aus diesen Beobachtungen kann ein Zahlenwert für die cmc

angegeben werden, in dem der Schnittpunkt zweier Tangenten, z.B. im Fall der Detergenz der Wendetangente und der Tangente am konstanten Endwert, ermittelt wird.

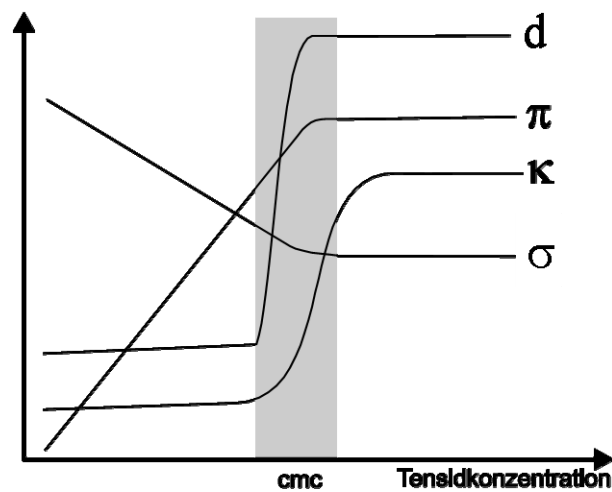


Abb. 3-1: Abhängigkeit der Detergenz d , der Leitfähigkeit κ , des osmotischen Druckes π und der Oberflächenspannung σ von der Tensidkonzentration; grau: Bereich der cmc, in dem die Eigenschaften des Systems nachhaltig verändert werden; nach [Rangel 2005, Tanford 1980].

In den Mizellen ordnen sich die Tensidmoleküle so an, dass der hydrophile Molekülteil nach außen zur umgebenden polaren Phase weist und die hydrophoben Molekülschwänze sich im Mizellkern befinden (Abb. 3-2, links). Inverse Mizellen entstehen, wenn Tenside in unpolaren Lösungsmitteln gelöst werden. In diesem Fall weist der hydrophobe Molekülteil nach außen zum umgebenden unpolaren Lösungsmittel, während die hydrophilen Teile der Tensidmoleküle den Mizellkern bilden. In beiden Fällen sind die Tensidmoleküle nicht starr angeordnet, sondern in dynamischen Aggregaten mit einer unregelmäßigen Oberfläche [Menger 1991, Holmberg 2003]. Die Form der Mizellen hängt von der Natur und Struktur des Tensids ab, hierbei wird zwischen Kugel-, Scheiben- und Zylindermizellen unterschieden [Rangel 2005] und kann durch die Variation der Tensidkonzentration, der Temperatur, des pH- Wertes und der Ionenstärke beeinflusst werden [Israelachvili 1991]. Die Form der Mizellen kann mit dem Parameter $V_H / l_c a_0$ beschrieben werden [Israelachvili 1976, Tanford 1980]. Hierbei ist V_H das Volumen, l_c ist die Länge des hydrophoben Molekülteils des Tensids und a_0 die Querschnittsfläche der hydrophilen Kopfgruppe am Übergang zwischen der Mizelle und der umgebenden flüssigen Phase. Die beiden Größen des hydrophoben Molekülteils V_H und l_c ergeben sich für Tenside mit gesättigten Alkylketten im hydrophoben Molekülteil nach Tanford [Tanford 1980] aus den folgenden empirischen Gleichungen:

$$V_H = 27,4 + 16,9n \quad (3.1)$$

$$l_C = 1,5 + 1,265 n \quad (3.2)$$

Das Volumen V_H wird hierbei in \AA^3 , die Länge l_C in \AA angegeben und $(n+1)$ ist die Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette des hydrophoben Teils des Tensids. Der Zusammenhang zwischen der Form der Mizellen und dem Parameter $V_H / l_C a_0$ ist in Tab. 3-2 zusammengefasst. Die Herleitung dieser Grenzwerte wird von Israelachvili et al. beschrieben [Israelachvili 1976].

Tab. 3-2: Zusammenhang zwischen dem Parameter $V_H / l_C a_0$ und der Form der Mizellen für Tenside mit Alkylketten nach [Israelachvili 1976] und [Tanford 1980].

$V_H / l_C a_0$	Form der Mizellen
0 – 1/3	Kugelmizellen in wässrigen Medien
1/3 – 1/2	Scheibenmizellen in wässrigen Medien
1/2 – 1	Zylindermizellen in wässrigen Medien
> 1	inverse Mizellen in organischen Medien

Bei Tensidkonzentrationen oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration bleibt die Konzentration von frei gelösten Tensidmolekülen nahezu konstant und ist nicht größer als bei der cmc. Alle weiterhin zugefügten Tensidmoleküle aggregieren zu Mizellen. Deren Aggregationszahl N bleibt zunächst konstant, so dass durch die Zugabe weiterer Tensidmoleküle die Anzahl der Mizellen im System ansteigt.

Für Mizellen nichtionischer Tenside, deren polare Kopfgruppen keine abstoßenden Wechselwirkungen zwischen einander ausbilden, beträgt die mittlere Aggregationszahl $N \approx 1000$ [Os 1993]. Der mittlere Durchmesser d solcher Mizellen liegt zwischen 5 und 50 bzw. bis zu 100 nm [Torchilin 2001, Os 1993]. Bei vergleichbarem hydrophoben Teil sind die Aggregate ionischer Tenside in der Regel kleiner. Um die abstoßenden Wechselwirkungen zwischen den ionischen Kopfgruppen zu minimieren ist ihr Mizellkern weniger dicht gepackt und damit größer als im Fall nichtionischer Tenside. Jedoch sind die Kopfgruppen der ionischen Tenside wesentlich kleiner, sie bestehen nur aus einer ionischen Gruppe, so dass die hydrophile Schicht der Kopfgruppen im Vergleich zu nichtionischen Tensiden wesentlich dünner ist. Für ionische Tenside beträgt die mittlere Aggregationszahl $N \approx 100$ [Os 1993]. Eine Zunahme der Kettenlänge des hydrophoben Molekülteils führt hierbei zu einer Verringerung der cmc und einem Anstieg der Aggregationszahl N , so dass die Größe der Mizellen zunimmt. Mit zunehmender Temperatur steigt die cmc leicht an, wird

jedoch ebenfalls stark von im System vorhandenen Salzen beeinflusst [Nagarajan 1991, Holmberg 2003]. Insgesamt führen alle Faktoren, die eine Erhöhung der Aggregationszahl bewirken, zu einem Absenken der cmc. Die cmc ionischer Tenside ist um etwa ein bis zwei Größenordnungen größer als die nichtionischer Tenside. Der Grund dafür ist, dass der Polaritätsgradient erheblich von der Länge des hydrophilen Anteils des Tensids beeinflusst wird. Eine Vergrößerung oder Verkleinerung dieses Molekülteils hat daher einen ausgeprägteren Einfluss auf die cmc, als der Austausch des hydrophilen Kopfes eines ionischen Tensids [Weitbrecht 2003].

3.1.3 Vesikel

Vesikel unterscheiden sich von Mizellen durch die Anordnung der oberflächenaktiven Substanzen in Doppelschichten, die gleich einer Membran, eine innere wässrige Phase umschließt und sie von einer umgebenden wässrigen Phase abgrenzt (Abb. 3-2, rechts). Dabei sind die hydrophilen Molekülbereiche jeweils der inneren und der umgebenden wässrigen Phase zugewandt. Einen ausführlichen Überblick über die verschiedenen Typen von Vesikeln geben Arndt und Fichtner [Arndt 1986] und Uchegbu [Uchegbu 2000].

3.1.4 Solubilisierung

Die Anwesenheit der Mizellen und Vesikel mit ihren hydrophoben Bereichen führt dazu, dass hydrophobe Substanzen, z.B. organische oder pharmazeutisch aktive Substanzen bzw. Schadstoffe, in wässrigen Systemen solubilisiert, bzw. gemäß ihrer hydrophilen-lipophilen Bilanz (HLB) verteilt werden (Abb. 3-2).

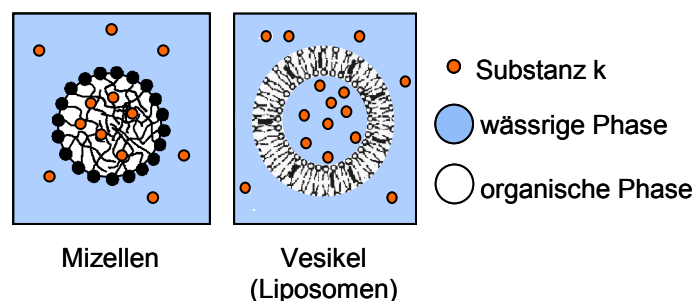


Abb. 3-2: Kolloidale Systeme; Verteilung einer Substanz k in einer mizellaren Lösung (links) und einer liposomalen Lösung (rechts).

Auf Grund ihres Aufbaus sind Mizellen in der Lage, lipophile Substanzen im hydrophoben Mizellkern einzulagern (Abb. 3-2, links). Vesikel sind in der Lage, sowohl vornehmlich hydrophile Substanzen in der eingeschlossenen wässrigen Phase als auch lipophile Substanzen in der hydrophoben Doppelschicht einzulagern (Abb. 3-2, rechts). Dieser Effekt wird als Solubilisierung oder Lösungsvermittlung bezeichnet und die dabei eingelagerten Substanzen allgemein Solute genannt. Dabei ist der Ort der Einlagerung von der Polarität des Solutes abhängig.

Wie in Abb. 3-3 für Mizellen dargestellt, können Solutemoleküle an der äußeren hydrophilen Schicht adsorbiert werden (Abb. 3-3, a) oder in den Bereich der hydrophilen Kopfgruppen nichtionischer Tenside (Abb. 3-3, b) eingelagert werden. Lipophile Solutes können in die Palisadenschicht (Stern Layer, Abb. 3-3, c) am Übergang zwischen den hydrophilen und hydrophoben Teilen der Tensidmoleküle bzw. in den hydrophoben Kern einer Mizelle (Abb. 3-3, d) eingebettet werden [Rangel 2005].

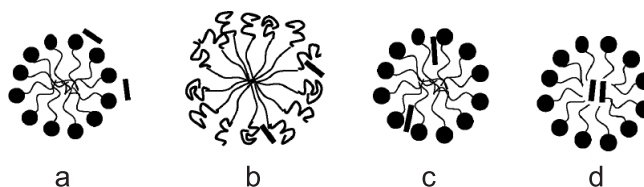


Abb. 3-3: Solubilisierung von Soluten in Mizellen; a: Adsorption der solubilisierten Substanz an der äußeren hydrophilen Schicht; b: Einbettung in der äußeren hydrophilen Schicht; c: in der Palisadenschicht; d: im inneren hydrophoben Kern; [Rangel 2005].

Dabei gilt, je größer die Menge des Solutes ist, desto größer ist die Mizelle. Durch ihre großen hydrophilen Molekülanteile bilden nichtionische Tenside große Mizellen. Sie sind deshalb besonders gut zur Solubilisierung organischer hydrophober Solutes, z.B. pharmazeutische Wirkstoffe oder Schmutzpartikel, in wässrigen Medien geeignet. Dieser Effekt wird in einer Vielzahl von Anwendungen ausgenutzt.

Die bekannteste Anwendung ist der Einsatz von Tensiden als Reinigungs- und Waschmittel [Christian 1995]. Erforscht wird ebenso der Einsatz mizellarer Lösungen bei der mizellaren Katalyse [Weitbrecht 2002, Oehme 2004], für die Bodensanierung [Gittel 2004] und für die tensidunterstützte Extraktion [Quina 1999]. Besonders in den letzten Jahren ist das Interesse an mizellaren Lösungen im Bereich der Biotechnologie und der Pharmazie stark angewachsen. Im Rahmen der Biotechnologie werden Mizellen zur Aufreinigung von Proteinen [Quina 1999, Kamei 2002, Kamei 2002a] und zur Abtrennung von Produkten aus dem Reaktionsmedium bei der Biosynthese [Ahuja 2000] verwendet. Im Bereich der

pharmazeutischen Anwendungen werden Mizellen als Träger eingesetzt, mit denen hydrophobe Wirkstoffe solubilisiert und transportiert werden [Neubert 2000, Mrestani 2000, Mrestani 2001, Cevc 2003]. Ebenso dienen Mizellen als Modell zur Untersuchung des Wirkstoffverhaltens in komplexen biologischen Systemen [Mall 1995].

Einen Überblick über den Einsatz von Vesikeln, insbesondere von Liposomen und Niosomen, in pharmazeutischen Anwendungen geben Barenholz [Barenholz 2001], Avdeef [Avdeef 2003] und Uchegbu [Uchegbu 2000]. Die Anwendung von Vesikeln, in diesem Fall Liposomen, als Wirkstoffträger bei der Krebstherapie wird von Massing und Fuxius [Massing 2000], Moog et al. [Moog 2002] und Guthlein et al. [Guthlein 2002] beschrieben. Durch ihre Ähnlichkeit mit biologischen Membranen dienen Vesikel auch als Modellsysteme zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen organischen Substanzen bzw. Wirkstoffen und Biomembranen [Alcorn 1993, Pauletti 1994, Fruttero 1998, Franke 2000, Ma 1992, Escher 1996].

3.2 Thermodynamik von Verteilungsgleichgewichten

Ausgangspunkt für die Modellierung der Verteilung einer Substanz ist die Phasengleichgewichtsbeziehung für das flüssig-flüssig- Phasengleichgewicht zweier kontinuierlicher Phasen unter Verwendung von Aktivitätskoeffizienten:

$$(x_i \gamma_i)^\alpha = (x_i \gamma_i)^\beta \quad (3.3)$$

Durch die Verwendung des Pseudophasen- Ansatzes nach Shinoda et al. [Shinoda 1963], kann Gl. (3.3) auch für mizellare Systeme angewendet werden. In diesem Fall werden Mizellen als eine makroskopische kontinuierliche Pseudophase betrachtet, die im Gleichgewicht mit der umgebenden kontinuierlichen flüssigen Phase steht.

3.2.1 Verteilungskoeffizienten

Über einen weiten Temperatur- und Druckbereich sind viele organische Lösungsmittel ineinander oder in Wasser nur schwer löslich. Es bildet sich ein System mit zwei flüssigen Phasen aus. Wird einem solchen System eine dritte Komponente, ein Solute i , hinzugefügt, so wird sich diese gemäß dem thermodynamischen Gleichgewicht zwischen den beiden Phasen des Systems verteilen. Dieses Verhalten wird mit dem Verteilungskoeffizienten $K_i^{\alpha\beta}$

beschrieben, der definiert ist als das Verhältnis der Molenbrüche der Komponente i in den zwei flüssigen Phasen α und β :

$$K_i^{\alpha\beta} = \frac{x_i^\alpha}{x_i^\beta} \quad (3.4)$$

Unter Verwendung der Gleichgewichtsbedingung für ein flüssig-flüssig- Phasengleichgewicht Gl. (3.3) kann der Verteilungskoeffizient $K_i^{\alpha\beta}$ auch durch das Verhältnis der Aktivitätskoeffizienten der Komponente i in den zwei Phasen α und β ausgedrückt werden:

$$K_i^{\alpha\beta} = \frac{\gamma_i^\beta}{\gamma_i^\alpha} \quad (3.5)$$

Es existiert eine Vielzahl von Anwendungen für Verteilungskoeffizienten, mit deren Hilfe z.B. die Toxizität oder die Akkumulation einer Substanz in einem Medium beschrieben bzw. abgeschätzt wird. Die Gemeinsamkeit dieser Anwendungen ist, dass für jede Komponente i ein konstanter Verteilungskoeffizient angegeben wird. Dieses ist genau dann möglich, wenn die Komponente i in beiden Phasen in unendlicher Verdünnung vorliegt ($x_i^\alpha, x_i^\beta \rightarrow 0$). In diesem speziellen Fall kann der Verteilungskoeffizient $K_i^{\alpha\beta}$ durch die Grenzaktivitätskoeffizienten ausgedrückt werden:

$$\lim_{x_i^\alpha, x_i^\beta \rightarrow 0} K_i^{\alpha\beta} = \lim_{x_i^\alpha, x_i^\beta \rightarrow 0} \frac{x_i^\alpha}{x_i^\beta} = \lim_{x_i^\alpha, x_i^\beta \rightarrow 0} \frac{\gamma_i^\beta}{\gamma_i^\alpha} = \frac{\gamma_i^{\infty\beta}}{\gamma_i^{\infty\alpha}} \quad (3.6)$$

Abweichend von der Definition der Verteilungskoeffizienten $K_i^{\alpha\beta}$ über die Molenbrüche x_i wird in der Literatur häufig ein über die Konzentrationen c_i (mol/l) definierter Verteilungskoeffizient $P_i^{\alpha\beta}$ angegeben.

$$P_i^{\alpha\beta} = \frac{c_i^\alpha}{c_i^\beta} \quad (3.7)$$

Unter Berücksichtigung der Definitionen des Molenbruchs x_i und der Konzentration c_i

$$x_i^\alpha = \frac{n_i^\alpha}{\sum n_j^\alpha} \quad (3.8)$$

$$c_i^\alpha = \frac{n_i^\alpha}{V^\alpha} \quad (3.9)$$

können diese beiden Verteilungskoeffizienten ineinander umgerechnet werden:

$$P_i^{\alpha\beta} = \frac{c_i^\alpha}{c_i^\beta} = \frac{n_i^\alpha / V^\alpha}{n_i^\beta / V^\beta} = \frac{\frac{x_i^\alpha n_{ges}^\alpha}{V^\alpha}}{\frac{x_i^\beta n_{ges}^\beta}{V^\beta}} = \frac{x_i^\alpha}{x_i^\beta} \frac{v^\beta}{v^\alpha} = K_i^{\alpha\beta} \frac{v^\beta}{v^\alpha} \quad (3.10)$$

Hierbei sind v^α und v^β die molaren Volumina der zwei Phasen α und β , die schwierig zu bestimmen sind, wenn beide Phasen nicht rein sind. Dieses soll hier am Beispiel des Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten demonstriert werden:

$$K_i^{OW} = \frac{x_i^O}{x_i^W} \quad (3.11)$$

Der hochgestellte Index W bezieht sich auf eine wasserreiche Phase, in der bei $T = 25^\circ\text{C}$ fast kein Oktanol gelöst ist, während sich bei dieser Temperatur in der oktanolreichen Phase 20 bis 30 mol% Wasser lösen (Tab. 5-1). Für die Umrechnung von $K_i^{\alpha\beta}$ in $P_i^{\alpha\beta}$ gilt Gl. (3.10). Werden die molaren Volumina der zwei Phasen v^α und v^β gleich den molaren Volumina der reinen Stoffe Oktanol ($v_{0,\text{Oktanol}} = 160,8 \text{ cm}^3/\text{mol}$) und Wasser ($v_{0,\text{Wasser}} = 17,96 \text{ cm}^3/\text{mol}$) gesetzt, ergibt sich der Umrechnungsfaktor

$$\frac{v_{0,\text{Wasser}}}{v_{0,\text{Oktanol}}} = 0,1117. \quad (3.12)$$

Da beide Phasen verschiedene Gemische der zwei Lösungsmittel n-Oktanol und Wasser sind, müssen bei der Bestimmung des realen Umrechnungsfaktors die Exzessvolumina der zwei Phasen berücksichtigt werden. In der oktanolreichen Phase löst sich eine erhebliche Menge Wasser ($v^O = 124,2 \text{ cm}^3/\text{mol}$) während in der wässrigen Phase ($v^W = 18,73 \text{ cm}^3/\text{mol}$) nur eine kleine Menge n-Oktanol enthalten ist. Unter Verwendung der molaren Volumina der zwei Phasen v^O und v^W ergibt sich der reale Umrechnungsfaktor von $K_i^{\alpha\beta}$ in $P_i^{\alpha\beta}$:

$$P_i^{\alpha\beta} = \frac{v^W}{v^O} K_i^{\alpha\beta} = 0,1508 K_i^{\alpha\beta} \quad (3.13)$$

3.2.2 Modellierung von Verteilungskoeffizienten

In der Literatur werden verschiedene Methoden zur Berechnung bzw. Modellierung von Verteilungskoeffizienten in verschiedenen Systemen beschrieben. Eine Möglichkeit bieten Property-Property- Relationships (PPR) und Quantitative Structure - Activity Relationships (QSAR). Property-Property- Relationships basieren auf semiempirischen linearen Gleichungen, bei denen eine gesuchte Stoffeigenschaft mit einer bekannten Eigenschaft

korreliert wird. Quantitative Structure - Activity Relationships basieren ebenfalls auf linearen Gleichungen und stellen die gesuchte Stoffeigenschaft mit einer bestimmten Anzahl molekularer Diskriptoren in einen Zusammenhang. Als Diskriptoren können verschiedene Eigenschaften der Moleküle dienen [Leahy 1989], z. B. die Anzahl der Wasserstoffbrücken, die Atomladungen, die Polarisierbarkeit der Moleküle [Schaper 2001] oder die Anzahl der Methylgruppen pro Molekül [Burns 2002]. Die bekanntesten QSAR Modelle sind ClogP von Leo und Hansch [Hansch 1979] und LSER von Taft et al. [Taft 1985]. Die Nachteile der PPR- und QSAR- Methoden sind, dass sie keine physikalisch funktionellen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Eigenschaften aufbauen und die Parameter der Gleichungen auf Regressionen basieren. Aus diesem Grund hängt ihre Genauigkeit von der Anzahl und der Güte der bei der Regression verwendeten experimentellen Daten ab. Zudem gelten die Parameter der PPR- und QSAR- Methoden nur für die Eigenschaft, für die sie angepasst wurden, so dass eine gleichzeitige Vorhersage von verschiedenen Stoffeigenschaften nicht möglich ist.

Eine weitere Möglichkeit die Verteilung einer Substanz zwischen einer polaren wässrigen und einer nichtpolaren Phase vorherzusagen, bieten Modelle, die auf der Berechnung des chemischen Potenzials bzw. Aktivitätskoeffizienten beruhen, da die Verteilung einer Substanz in einem mehrphasigen System durch das thermodynamische Gleichgewicht bestimmt wird. Hierbei sind das COSMO-RS [Klamt 1995, Klamt 2000] und das UNIFAC [Fredenslund 1975] Modell von besonderem Interesse, da beide die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten auf der Basis der Molekülstruktur der im System vorhandenen Substanzen ermöglichen. Das UNIFAC Modell wurde bereits erfolgreich für die Berechnung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten eingesetzt [Fredenslund 1977, Wienke 1993, Wienke 1998]. Von Tse et al. [Tse 1999] wurde die Möglichkeit der Modellierung der Verteilung von Modellsubstanzen (Benzylalkohol und Oktanol) in Mikroemulsionen mit ionischen Tensiden mit dem UNIFAC Modell qualitativ beschrieben. Die prinzipielle Anwendbarkeit der COSMO-RS Modells für die Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten wurde von Maaßen [Maaßen 1996] und Clausen [Clausen 2000] vorgestellt.

3.2.3 Grenzflächenterm

Der Einfluss der Oberflächenspannung auf das Phasengleichgewicht in kolloidalen Systemen wird von Atkins [Atkins 1996] unter Verwendung der freien Enthalpie G beschrieben.

Anschaulich stellt dieser Anteil die mechanische Arbeit dar, die benötigt wird, um die Grenzfläche um einen Anteil dA zu vergrößern [Lewis 1927]. Um diesen zusätzlichen Energiebeitrag bei der Modellierung mit dem Aktivitätskoeffizientenmodell COSMO-RS zu berücksichtigen, wird ein Ausdruck benötigt, der den Anteil der freien molaren Exzessenthalpie in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung und der Grenzfläche beschreibt. Dazu wird G^E um den folgenden Term $G^{E,IF}$ erweitert:

$$G^{E,IF} = \sigma A \quad (3.14)$$

Daraus ergibt sich ein Ausdruck für das chemische Potenzial einer Komponente i , der ebenfalls den Einfluss der Oberflächenspannung berücksichtigt.

$$\mu_i^{E,IF} = \left(\frac{\partial G^{E,IF}}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (3.15)$$

Unter der Annahme, dass die Oberflächenspannung keine Funktion der Konzentration ist, ist der Grenzflächenanteil des chemischen Potenzials nur von der Grenzfläche A abhängig.

$$\mu_i^{E,IF} = \sigma \left(\frac{\partial A}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (3.16)$$

Diese Annahme ist im Fall der Modellierung der Verteilungskoeffizienten gerechtfertigt, da das Solute bei unendlicher Verdünnung vorliegt. Für die Beschreibung der Abhängigkeit der Grenzfläche vom Volumen und damit vom Radius der Aggregate wird die Ableitung der Grenzfläche A nach der Stoffmenge n_i umgeschrieben:

$$\left(\frac{\partial A}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} = \left[\left(\frac{\partial A}{\partial r} \right) \left(\frac{\partial r}{\partial V} \right) \left(\frac{\partial V}{\partial n_i} \right) \right]_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (3.17)$$

Hierbei ist die Grenzfläche unter der Annahme kugelförmiger Aggregate berechenbar aus:

$$A = 4\pi r^2 \quad (3.18)$$

Die Änderung der Grenzfläche in Abhängigkeit vom Radius ergibt sich aus der Ableitung von Gl. (3.18):

$$\frac{\partial A}{\partial r} = 8\pi r \quad (3.19)$$

Das Volumen kugelförmiger Aggregate oder Partikel ist gegeben durch:

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3, \quad (3.20)$$

Daraus ergibt sich für den zweiten Term von Gl. (3.17)

$$\frac{\partial r}{\partial V} = \frac{1}{4\pi r^2} \quad (3.21)$$

Das Systemvolumen V lässt sich aus der Summe der partiell molaren Volumina \bar{v}_i der Gemischkomponenten multipliziert mit ihrer Molzahl n_i berechnen:

$$V = \sum_i \bar{v}_i n_i \quad (3.22)$$

Dabei ist das partielle molare Volumen \bar{v}_i definiert als:

$$\left(\frac{\partial V}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} = \bar{v}_i \quad (3.23)$$

Werden die Gl. (3.19), Gl. (3.21) und Gl. (3.23) in Gl. (3.17) bzw. Gl. (3.16) eingesetzt, so ergibt sich folgender Ausdruck für den Grenzflächenanteil des chemischen Potentials:

$$\mu_i^{E,IF} = \sigma \frac{8\pi r \bar{v}_i}{4\pi r^2} = \frac{2\sigma \bar{v}_i}{r} \quad (3.24)$$

Mit

$$\mu_i^{E,IF} = RT \ln \gamma_i^{IF} \quad (3.25)$$

ergibt sich der Grenzflächenbeitrag am Aktivitätskoeffizienten γ_i^{IF} zu:

$$\ln \gamma_i^{IF} = \frac{2\sigma \bar{v}_i}{RT r} \quad (3.26)$$

Weitere Informationen zur Ableitung dieses Terms werden von Johnson [Johnson 1965], Eriksson und Ljunggren [Eriksson 2004] und Morton et al. [Morton 1954] gegeben.

Um die Abhängigkeit des Grenzflächenterms von der Beladung der Aggregate mit Solutemolekülen zu berücksichtigen wird wie folgt vorgegangen. Im Fall eines unbeladenen Aggregats ergibt sich das Volumen V_0 aus dem Radius des unbeladenen Aggregats r_0 nach Gl. (3.20). Die Beladung führt dazu, dass sich das Volumen und damit der Radius ändern, so dass das folgende Verhältnis aufgestellt werden kann:

$$\frac{V_0}{V} = \frac{r_0^3}{r^3} \quad (3.27)$$

Der Volumenbruch φ einer Komponente ist definiert als

$$\varphi_j = \frac{V_j}{V_{ges}}, \quad (3.28)$$

so dass das Verhältnis V_0/V in Gl. (3.27) als Volumenbruch des Tensids φ_T unter Verwendung der Summenbeziehung

$$1 = \sum_j \varphi_j \quad (3.29)$$

als Volumenbruch des Solutes wie folgt ausgedrückt werden kann [Gardon 1968]:

$$(1 - \varphi_i) = \frac{r_0^3}{r^3} \quad (3.30)$$

Durch Auflösen der Gl. (3.30) nach r und einsetzen in Gl. (3.24) ergibt sich der von der Beladung der Aggregate mit Solutemolekülen abhängige Term, der den Beitrag der Größe der Tensidaggregate auf den Aktivitätskoeffizienten beschreibt.

$$\ln \gamma_i^{IF} = \frac{2\sigma \bar{v}_i (1 - \varphi_i)^{1/3}}{RT r_0} \quad (3.31)$$

3.3 Chemische und quantenmechanische Grundlagen

Die Grundlage der Vorhersage von Aktivitäts- oder Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell sind die molekularen Strukturen der Gemischkomponenten. Moleküle besitzen jedoch keine starren Strukturen, sondern können verschiedene Konformere ausbilden, deren physikalische, chemische und biologische Eigenschaften von ihrer 3-dimensionalen Struktur abhängig sind [Leach 2001]. Das wohl bekannteste Beispiel für verschiedenen Konformationen eines Moleküls sind die Sessel- und Wannenform des Cyclohexans [Mortimer 2001]. Von Jork [Jork 2005, Jork 2006], Spuhl [Spuhl 2006] und Buggert [Buggert 2003] wurde gezeigt, dass verschiedene Konformationen eines Moleküls einen direkten Einfluss auf die Vorhersage von Aktivitätskoeffizienten mit COSMO-RS haben.

3.3.1 Konformeranalyse

Konformere, auch als Konformationsisomere oder Rotamere bezeichnet, sind verschiedene dreidimensionale Strukturen eines Moleküls, die sich durch Rotation um Einfachbindungen zur Deckung bringen lassen [Mortimer 2001]. Konformere können sehr leicht in einander übergehen, da die Energieunterschiede zwischen ihnen sehr gering sind. Für die Ausbildung von Konformeren sind intramolekulare Kräfte verantwortlich [Vollrath 1990].

Beispielhaft soll die Entstehung von Konformeren für das Ethanmolekül diskutiert werden. Die zwei Methylgruppen des Ethans können entlang der kovalenten C-C- Einfachbindung gegeneinander verdreht werden, wenn die erforderliche Rotationsbarriere, d.h. die Kraft, die benötigt wird um zwei Wasserstoffatome aneinander vorbei zu bewegen, überwunden wird. Im Fall des Ethans ist die Rotationsbarriere klein, so dass von einer freien Drehbarkeit der Methylgruppen gesprochen wird [Vollrath 1990]. Daraus ergeben sich die in Abb. 3-4 dargestellten Konformere des Ethans.

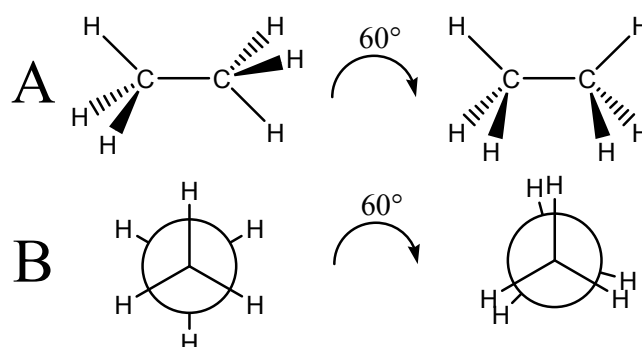


Abb. 3-4: Konformere des Ethans; links gestaffelte, rechts verdeckte Form; A: Keilstrichformel der Konformere, dünne Linie: H-Atome in C-C-Bindungsebene, ausgefüllter Keil: H-Atome vor der C-C-Bindungsebene, gestrichelter Keil: H-Atome hinter der C-C-Bindungsebene; B: Newman-Projektion der Konformere entlang der C-C-Bindungsachse [Vollrath 1990]

Entlang der C-C- Bindungsachse betrachtet, ergeben sich zwei mögliche Konformationen. Bei der gestaffelten Form (Abb. 3-4, links) befinden sich die Wasserstoffatome des ersten Kohlenstoffatoms genau zwischen denen des zweiten Kohlenstoffatoms, d.h. sie stehen auf Lücke. In diesem Fall ist der Abstand zwischen den Wasserstoffatomen maximal und die potenzielle Energie weist ein Minimum auf (Abb. 3-5). Bei der verdeckten Form (Abb. 3-4, rechts) liegen die Wasserstoffatome direkt hintereinander, so dass der Abstand minimal und die potenzielle Energie des Konformers maximal wird (Abb. 3-5). Beide Formen können durch eine Drehung von 60° entlang der C-C- Einfachbindung ineinander überführt werden.

Als Konformeranalyse wird die Suche nach den möglichen Konformationen eines Moleküls bezeichnet. Die Gemeinsamkeit aller Methoden zur Konformersuche ist es, dass ausgehend von einer Startgeometrie durch Variation der Molekülgeometrie die Energie minimiert wird und somit stabile Energieminimumkonformere eines Moleküls ermittelt werden [Leach 2001].

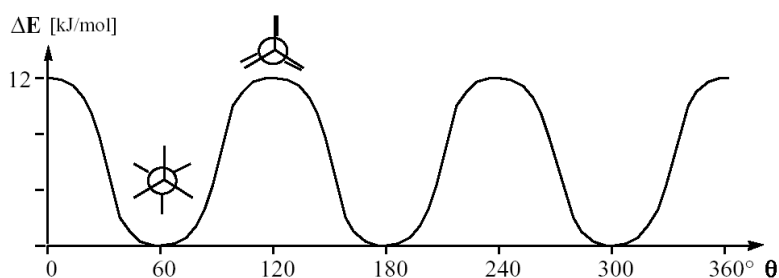


Abb. 3-5: Energieverlauf der Konformere des Ethans [Christen 1972]

Mit zunehmender Anzahl der drehbaren Bindungen steigt die Zahl der möglichen Konformationen stark an. Für das genannte Beispiel Ethan mit nur einer drehbaren Bindung existieren drei mögliche stabile Energieminimumkonformationen, für ein n-Propan mit zwei drehbaren Bindungen sind es neun und für ein n-Hexanmolekül mit fünf Einfachbindungen sind es bereits 243 stabile Konformationen. Diese Werte zeigen, dass ein systematisches Absuchen der Energiehyperfläche nach den stabilen Energieminima der Konformere nur in den einfachsten Fällen möglich ist. Für die Konformeranalyse komplexer Moleküle wurden spezielle Algorithmen entwickelt, mit denen die Suche nach Konformeren solcher Moleküle möglichst effektiv gestaltet werden kann. Einen ausführlichen Überblick über die Methoden zur Konformeranalyse komplexer Moleküle geben Leach [Leach 2001] und Howard und Kollman [Howard 1998]. Eine weitere Möglichkeit für die Generierung von Konformeren stellen Monte-Carlo- und Molekulardynamik- Methoden dar (vgl. Kap. 5.3).

3.3.2 Das Conductor-like Screening Modell COSMO

Das von Klamt und Schüürman [Klamt 1993, Klamt 1998] vorgestellte Conductor-like Screening Modell (COSMO) gehört zur Gruppe der Kontinuumssolvensmodelle (CSM), bei denen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, die ein Solvatmolekül umgeben, durch einen unendlich ausgedehnten elektrischen Leiter beschrieben werden, der allein durch seine Dielektrizitätskonstante ϵ charakterisiert wird. Einen ausführlichen Überblick über die Entwicklung der Kontinuumssolvensmodelle geben Tomasi und Persico [Tomasi 1994].

Da im Fall der Kontinuumssolvensmodelle nur ein isoliertes Solvatmolekül in einem unendlich ausgedehnten elektrischen Leiter betrachtet wird, treten keine Wechselwirkungen mit anderen Solvatmolekülen auf. Der Übergang von diesem Referenzzustand zur realen Lösung von Solvatmolekülen in einer Flüssigkeit wird als Störung angesehen, die sich nach Leach [Leach 2001] aus folgenden Beiträgen zusammensetzt:

$$\Delta G_{Sol} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{rep} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{elec} \quad (3.32)$$

Hierbei beschreibt ΔG_{cav} den Anteil der freien Energie, der benötigt wird, um eine Kavität zu schaffen in die das Solvatmolekül eingelagert wird und beinhaltet einen entropischen Beitrag, der sich aus der Verschiebung der Solvensmoleküle in der Umgebung der Kavität ergibt. Durch die Terme ΔG_{rep} und ΔG_{disp} wird die Änderungen der freien Enthalpie auf Grund von repulsiven bzw. ungerichteten, dispersiven Wechselwirkungen berücksichtigt. Die Änderung der freien Enthalpie durch elektrostatischen Wechselwirkungen wird durch den letzten Term der Gl. (3.32) ΔG_{elec} beschrieben. Zur expliziten Beschreibung von Wasserstoffbrückenbindungen kann der Term ΔG_{hb} hinzugefügt werden [Leach 2001].

Die Berechnung der Ladungsdichte auf der Oberfläche der Kavität erfolgt mit der aus der Elektrostatik bekannten Gleichung [Leach 2001, Klamt 1998]:

$$4\pi\sigma(r) = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} n(r)E(r) \quad (3.33)$$

Dabei ist die Ladungsdichte $\sigma(\mathbf{r})$ am Punkt \mathbf{r} auf der Oberfläche der Kavität abhängig von der Dielektrizitätskonstante ε , dem Normalenvektor $n(\mathbf{r})$ und der elektrischen Feldstärke $E(\mathbf{r})$. Aus der Abhängigkeit vom Normalenvektor wird deutlich, dass die Berechnung der Abschirmungsladungen von Volumen und Form der Kavität abhängig ist. Im Fall des COSMO Modells nach Klamt und Schüürmann [Klamt 1993], wird eine frei geformte Kavität konstruiert. Dabei werden um die einzelnen Atome eines Moleküls Kugeln gelegt, die sich überlappen können und deren Radien in etwa den 1,2 fachen van-der-Waals- Radien entsprechen [Klamt 2000]. Anschließend wird aus den an das Kontinuum angrenzenden kugelförmigen Anteilen der jeweiligen Atomoberflächen die Kavität konstruiert und somit die Grenze zum umgebenden Kontinuum festgelegt. Anschließend wird das Konzept des selbstkonsistenten Reaktionsfeldes (SCRF, engl. self-consistent reaction field) angewendet. Bei diesem Konzept wird ausgehend von Punktladungen auf den Oberflächensegmenten des Solvatmoleküls zunächst das elektrostatische Feld dieses Moleküls im Vakuum berechnet

und in Form von Abschirmungsladungen auf der Oberfläche der Kavität durch Gl. (3.33) abgebildet. Aus diesen Abschirmungsladungen resultiert ein äußeres Feld (Reaktionsfeld, engl. reaction field), das wiederum auf das Solvatmolekül wirkt. Die Berücksichtigung des Reaktionsfeldes im Funktional der Dichte Funktional Theorie (DFT, Kap. 3.3.5) führt zu einer Änderung der Geometrie und der Ladungsverteilung des Solvatmoleküls. Dieser iterative Vorgang wird fortgesetzt bis Selbstkonsistenz erreicht ist, d.h. bis sich das elektrostatische Feld des Solvatmoleküls und das aus den Abschirmungsladungen resultierende Feld nicht mehr unterscheiden. Einen Überblick über verschiedene SCRF-Modelle geben Cramer und Truhlar [Cramer 1995, Cramer 1999].

Das Reinstoffmodell COSMO [Klamt 1993] ist eine besonders effiziente Variante der Kontinuumssolvensmodelle, bei der das Kontinuum als idealer elektrischer Leiter mit der Dielektrizitätskonstante $\varepsilon = \infty$ betrachtet wird. Diese stellt hierbei eine erhebliche mathematische Vereinfachung dar und begründet die Effizienz des COSMO- Ansatzes. Darüber hinaus wird die lösungsmittelzugängliche Oberfläche der konstruierten Kavität in Segmente zerlegt, die bei der Geometrieoptimierung derart variiert werden, dass sie eine konstante Ladungsdichte σ tragen. Diese Vereinfachungen erlauben eine direkte Integration des Kontinuums in das Energiefunktional der DFT- Rechnung, so dass die Molekülgeometrie und die Ladungsdichteverteilung auf einem quantenmechanisch hohen Niveau bestimmt werden können. Der Übergang vom idealen Leiter zu einem realen Lösungsmittel erfolgt durch die Skalierung der idealen Abschirmungsladung σ^* ($\varepsilon = \infty$), da sich die Abschirmungsenergie eines homogenen Dielektrikums mit der Dielektrizitätskonstante ε ändert [Klamt 1998]:

$$\sigma = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + \frac{1}{2}} \sigma^* \quad (3.34)$$

In Gegenwart des abschirmenden Lösungsmittels liefert eine COSMO- Rechnung die selbstkonsistente Struktur des Solvats und die Elektronendichte in Form der über die jeweilige Segmentfläche gemittelten Ladungsdichten. Daraus können die beiden wichtigsten Kennzahlen zur Beschreibung der Wechselwirkungen des Solvats mit der Umgebung abgeleitet werden. Die dispersiven Wechselwirkungen werden über die Moleküloberfläche A_i beschrieben. Die dielektrische Abschirmungsenergie Δ_i ist ein Maß für die elektrostatischen Wechselwirkungen auf Grund der Solvation. Sie wird aus der Differenz des Energiegehalts des Solvatmoleküls im idealen elektrischen Leiter und im Vakuum berechnet.

3.3.3 Conductor-like Screening Modell for Real Solvents COSMO-RS

Das von Klamt et al. [Klamt 1995, 1998, 1998a, 2000, 2005] vorgestellte Conductor-like Screening Modell for Real Solvents (COSMO-RS) ermöglicht die *a priori* Berechnung des chemischen Potentials bzw. des Aktivitätskoeffizienten einer Komponente in einer beliebigen Anzahl anderer Komponenten bzw. deren Mischungen. Die Modellierung eines realen Flüssigkeitsgemisches erfolgt unter Verwendung der statistischen Thermodynamik. Hierbei wird im COSMO-RS Modell ein Ensemble wechselwirkender Moleküle durch ein korrespondierendes Ensemble unabhängiger paarweise wechselwirkender Oberflächensegmente ersetzt, deren Kontaktflächen dicht gepackt sind (Abb. 3-6). Dieser Zustand wäre in der Realität nur bei einem unendlich hohen Druck erfüllt. Da jedes Segment eine konstante Ladungsdichte σ trägt, wird das Ensemble aller Segmente durch die Verteilungsfunktion der Ladungsdichte $P(\sigma)$, dem σ -Profil, charakterisiert. Damit sind die Eigenschaften des Ensembles von der Anzahl der Segmente abhängig.

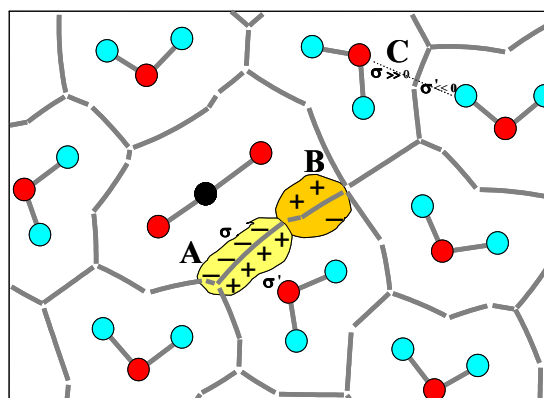


Abb. 3-6: Wechselwirkungen der Moleküle, beschrieben als Ensemble von paarweise wechselwirkenden Segmenten; A: Ideale Abschirmung; B: „Misfit“; C: Wasserstoffbrücken; [Klamt 2000].

Das σ -Profil eines reinen Stoffes ergibt sich direkt aus der DFT-COSMO- Rechnung [Klamt 1995]. Da die Partialladungen der Moleküle entsprechende Abschirmungsladungen mit entgegengesetzter Polarität erzeugen, werden im σ -Profil Solvatsegmente mit einer positiven Ladung als Oberflächensegmente mit einer negativen Ladung und umgekehrt dargestellt. In Abb. 3-7 ist das σ -Profil von Wasser und seine Entstehung dargestellt.

Auf Grund der geringeren Elektronegativität tragen die Wasserstoffatome eine positive Partialladung und werden durch den Peak negativ geladener Oberflächensegmente im σ -Profil repräsentiert. Der Peak der positiv geladenen Oberflächensegmente ist auf die negative

Partiellladung des Sauerstoffatoms, bedingt durch die freien Elektronenpaare und die größere Elektronegativität, zurückzuführen.

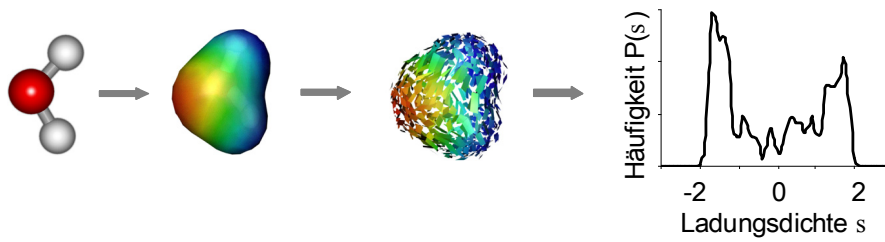


Abb. 3-7: Entstehung des σ -Profil des Wassers aus der Molekülstruktur, nach [Spuhl 2003]

Das σ -Profil einer Mischung $P_m(\sigma)$ ist gegeben durch die mit dem Molenbruch gewichtete Summe der σ -Profil der reinen Stoffe $P_i(\sigma)$.

$$P_m(\sigma) = \sum_i x_i P_i(\sigma) \quad (3.35)$$

Wie bereits beschrieben und in Abb. 3-6 dargestellt, werden die Oberflächensegmente der reinen Gemischkomponenten paarweise mit ihren effektiven Flächen a_{eff} in Kontakt gebracht. Sind die Ladungsdichten der zwei wechselwirkenden Segmente betragsmäßig gleich, besitzen jedoch verschiedene Vorzeichen, schirmen sich diese Segmente ideal ab, es gibt keinen Unterschied zum idealen Leiter (Abb. 3-6, A). In der Realität ist eine ideale Paarung unwahrscheinlich, so dass die Segmente mit dem besten zur Verfügung stehenden Partner wechselwirken. In diesem Fall bleibt eine Restladung erhalten, der Misfit (Abb. 3-6, B), die direkt die Nichtidealität dieser Paarung beschreibt. Die Misfit- Energie einer solchen Paarung ergibt sich aus:

$$E_{\text{Misfit}}(\sigma, \sigma') = a_{\text{eff}} e_{\text{Misfit}} = a_{\text{eff}} \frac{\alpha'}{2} (\sigma + \sigma')^2 \quad (3.36)$$

Hierbei ist α' eine globale, an experimentelle Daten angepasste Konstante und A_{eff} die effektive Kontaktfläche. Somit ergibt sich die Misfit- Energie für ein Gemisch schwach polarer Komponenten als Integral über alle Segmentflächen. Mit Hilfe des σ -Profils der Mischung, das sich aus Gl. (3.35) ergibt, kann das σ -Potenzial $\mu_S(\sigma)$ berechnet werden, das die Affinität eines Systems S für Segmente mit einer Ladungsdichte σ beschreibt.

$$\mu_S(\sigma) = -\frac{RT}{a_{\text{eff}}} \ln \left[\int P_S(\sigma') \exp \left(\frac{a_{\text{eff}}}{RT} (\mu_S(\sigma') - E_{\text{Misfit}}(\sigma, \sigma')) \right) d\sigma' \right] \quad (3.37)$$

Die implizite Gleichung (3.37) muss iterativ gelöst werden. Das Integral des Produkts des σ - Potentials $\mu_S(\sigma)$ mit dem σ -Profil des Solvates ergibt den elektrostatischen Anteil des chemischen Potentials $\mu_i^{elek}(\sigma)$ der Komponente i:

$$\mu_{i,S}^{elek}(\sigma) = \int P_i(\sigma) \mu_S(\sigma) d\sigma \quad (3.38)$$

Insgesamt kann für die Berechnung des chemischen Potentials folgende Gleichung angegeben werden [Spuhl 2006]

$$\mu_{i,S} = \Delta_i - \delta A_i + \mu_{i,S}^{elek} + \mu_i^{comb}, \quad (3.39)$$

in der der oberflächenproportionale Anteil und der elektrostatische Anteil an der freien Enthalpie des Lösungsvorganges explizit enthalten sind. Die dielektrische Abschirmungsenergie Δ_i ist ein direktes Ergebnis der COSMO- Rechnung. Hierbei wird durch die Anpassung der Konstante α' die Näherung der Skalierung des Lösungsmittels mit Hilfe der Dielektrizitätskonstante korrigiert. Die Dispersionskonstante δ wird für die verschiedenen Elemente separat betrachtet. Sie ergibt sich für ein Molekül mit j Segmenten aus:

$$\delta = \sum \delta_j A_j \quad (3.40)$$

Hierbei ist δ_j die elementspezifische Dispersionskonstante und A_j das zugehörige Oberflächensegment.

Der elektrostatische Anteil der Wasserstoffbrücken wird mit dem COSMO-RS Modell gut beschrieben, jedoch wird der zusätzliche Energieanteil, der aus der Durchdringung der Elektronenhüllen benachbarter Moleküle resultiert (Abb. 3-6, C) nicht ausreichend berücksichtigt. Dazu wird die Wechselwirkungsenergie E , die bisher nur von der Misfit-Energie abhängig war, um den folgenden Term ergänzt:

$$E_{hb}(\sigma, \sigma') = a_{eff} e_{hb} = a_{eff} c_{hb} \min \{ 0, \max(0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}) \min(0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}) \} \quad (3.41)$$

Dieser stellt einen Schwellenterm dar, der nur angewendet wird, wenn der Betrag der stark negativen bzw. der stark positiven Ladungsdichten der wechselwirkenden Gemischkomponenten den Wert σ_{hb} überschreitet. Die Schwellenwerte σ_{hb} und c_{hb} sind ebenfalls globale Konstanten, die bei der Parametrisierung des COSMO-RS Modells an experimentelle Daten angepasst wurden [Klamt 1998a].

Zur Beschreibung des kombinatorischen Anteils des chemischen Potentials $\mu_i^{\text{comb}}(\sigma)$ in Gl. (3.39) ist in der verwendeten Version des COSMO-RS Modells (COSMOtherm Vers. 2.1 Rel. 01.04) folgender Term implementiert [COSMOtherm 2004]:

$$\mu_{i,S}^{\text{comb}} = RT \left[\lambda_0 \ln r_i + \lambda_1 \left(1 - \frac{r_i}{\bar{r}} - \ln \bar{r} \right) + \lambda_2 \left(1 - \frac{q_i}{\bar{q}} - \ln \bar{q} \right) \right] \quad (3.42)$$

Die drei in diesem Term enthaltenen Parameter λ_0 , λ_1 und λ_2 wurden von Klamt et al [Klamt 1998a] an experimentelle Phasengleichgewichtsdaten angepasst. Das molare Volumen r_i und die molekulare Oberfläche q_i des Solvates sind ein Ergebnis der quantenmechanischen COSMO- Rechnungen. Das Gesamtvolumen und die Gesamtoberfläche aller Gemischkomponenten sind wie folgt definiert:

$$\bar{r} = \sum_i x_i r_i \quad (3.43)$$

$$\bar{q} = \sum_i x_i q_i \quad (3.44)$$

Das Ergebnis jeder COSMO-RS Rechnung ist das pseudo chemische Potenzial $\mu_{i,S}$, welches durch Addition des idealen Mischungsterms in das chemische Potenzial μ_i der Komponente i überführt werden kann [COSMOtherm 2004]:

$$\mu_i = \mu_{i,S} + RT \ln x_i \quad (3.45)$$

Die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten γ_i der Komponente i erfolgt aus einem Standardausdruck der Thermodynamik:

$$\gamma_i = \exp \left(\frac{\mu_{i,S} - \mu_{i,0}}{RT} \right), \quad (3.46)$$

wobei der Standardzustand des COSMO-RS Modells das reine Segmentensemble ist.

Die Betrachtung einer reinen Komponente zeigt, dass die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Konformeres ausschließlich von seiner potenziellen Energie und der Temperatur des Systems abhängt. Aus der statistischen Mechanik ergibt sich, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines bestimmten Konformers durch eine Boltzmann- Verteilung beschrieben werden kann [Leach 2001]. In Gemischen muss zusätzlich die Energie des Konformers in der Lösung berücksichtigt werden, um den Einfluss der Wechselwirkungen in der Mischung bei der Gewichtung zu beschreiben [Nikki 2001]. Die Berechnung der Gewichtung w_i eines

Konformers der Komponente i in einem beliebigen Lösungsmittelgemisch erfolgt im COSMO-RS Model nach [Jork 2006, Klamt 2005]:

$$w_i = \frac{wc_i \exp\left(-\frac{TFE_i - TFE_{\min}}{RT}\right)}{\sum_j wc_j \exp\left(-\frac{TFE_j - TFE_{\min}}{RT}\right)} \quad (3.47)$$

In Gl. (3.47) ist wc_i ein Symmetriefaktor und gibt die Anzahl der quasi-äquivalenten Konformere einer Komponente i an, d.h. die Anzahl von Konformeren, die ein identisches σ -Profil besitzen. Die Total Free Energie (TFE) jedes Konformers wird wie folgt berechnet:

$$TFE_i = E_{i,COSMO} + \Delta E_i + \mu_i \quad (3.48)$$

Hierbei ist $E_{i,COSMO}$ die Energie des Konformers im idealen Leiter, ΔE die Korrektur der Abschirmungsladungen und μ_i das chemische Potenzial dieses Konformers in der Mischung [Klamt 1998].

3.3.4 Ab-initio und semiempirische Methoden der Quantenchemie

Im Orbital-Modell von Heisenberg und Schrödinger (1926) werden zur Beschreibung der atomaren und molekularen Vorgänge die Gesetze der Quanten- bzw. Wellenmechanik verwendet, aus denen sich als Spezialfall die klassische Mechanik für makroskopische Systeme ergibt. Der Aufbau von Atomen und Molekülen sowie den Wechselwirkungen zwischen ihnen wird durch die Wellennatur der Teilchen, insbesondere der Elektronen, bestimmt. Die Energie eines Atoms oder Moleküls wird innerhalb der Born-Oppenheimer-Näherung mit der zeitunabhängigen Schrödinger – Gleichung beschrieben [Preuß 1972].

$$\hat{H}\Psi = (\varepsilon_{pot} + \varepsilon_{kin})\Psi \quad (3.49)$$

Die Terme ε_{pot} und ε_{kin} beschreiben die potenzielle und kinetische Energie eines quantenmechanischen Teilchens. Für die abstrakte Wellenfunktion ψ der Ortsvektoren der Elektronen im System existiert keine anschauliche Deutung. Ihr Quadrat $|\psi|^2$ wird als Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Elektronen im Raum interpretiert [Preuß 1972, Preuß 1990]. Für ein Molekül mit n Elektronen mit den Ortsvektoren \mathbf{r}_i kann die Energie unter Verwendung des Hamilton Operators \hat{H} berechnet werden [Gill 1998].

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 + \sum_i^n V(r_i) + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (3.50)$$

Der erste Term in Gleichung (3.50) repräsentiert die kinetische Energie des Systems, der zweite das elektrostatische Potenzial des Atomkerns und der dritte die Elektron-Elektron-Wechselwirkungen, ohne Korrelationseffekte zu berücksichtigen [Gill 1998]. Die Eigenfunktionen des Hamilton Operators \hat{H} beschreiben stationäre Zustände der Atome und Moleküle, deren Eigenwerte die Energien dieser Zustände wiedergeben [Parr 1989].

Da sich jedes Elektron in die drei Raumrichtungen bewegen kann, ist die Schrödinger – Gleichung 3n-dimensional. Zur Beschreibung von Mehrelektronensystemen wird die Wellenfunktion ψ als Produkt von Eielektronenfunktionen ausgedrückt und Molekülorbitale (MO) als Linearkombination von Atomorbitalen (LCAO) angesetzt [Leach 2001]. Eine wesentliche Vereinfachung der Lösung der Schrödinger – Gleichung stellt die Born – Oppenheimer – Näherung (1927) dar, mit der die Bewegung von Atomkernen und Elektronen entkoppelt wird. Da die Masse der Atomkerne sehr viel größer ist als die eines Elektrons - selbst der leichteste Kern, das Proton, ist um einen Faktor 1800 schwerer als ein Elektron - kann die Bewegung der Kerne vernachlässigt werden [Koch 2002]. Mit Hilfe der Hartree – Fock – Näherung (1930), nach der jedes Elektron nur mit einem zeitlich gemittelten Feld der umgebenden Elektronen Wechselwirkungen ausbildet, werden die Elektronenbewegungen entkoppelt. Solche Verfahren zur Lösung der Schrödinger - Gleichung, die ausschließlich Näherungen der Wellenfunktion ψ , aber keine empirischen Parameter verwenden, werden als ab-initio Verfahren bezeichnet [Preuß 1972].

Die Hartree – Fock – Näherung bildet ebenfalls den Ausgangspunkt für semiempirische Methoden zur Lösung der Schrödinger – Gleichung. In den eingesetzten Näherungen werden einzelne Terme durch angepasste Parameter ersetzt. Durch die Verwendung angepasster Parameter können Probleme bei der Beschreibung der gekoppelten Elektronenbewegung teilweise kompensiert und experimentell bekannte Größen, z.B. Bindungslängen, Bindungswinkel und Ionisationsenergien sehr gut wiedergegeben werden [Preuß 1972].

3.3.5 Dichtefunktionaltheorie

Eine andere Möglichkeit für die Berechnung der Energie eines Vielteilchensystems ist die Dichtefunktionaltheorie (DFT). Während ab-initio und semiempirische Methoden auf der Wellenfunktion basieren, wird bei der Dichtefunktionaltheorie die Energie eines Atoms oder

Moleküls durch ein Energiefunktional $E(\rho_e(\mathbf{r}))$ beschrieben, das ausschließlich von der Elektronendichte $\rho_e(\mathbf{r})$ abhängt. Der Vorteil hierbei ist, dass die Elektronendichte eine Funktion im dreidimensionalen Raum ist, während die Wellenfunktion $3n$ dimensional ist.

Die ersten Versuche zur Verwendung der Elektronendichte für die Beschreibung von Atomen oder Molekülen wurden von Thomas und Fermi (1927) unternommen. Als Grundlage des Thomas – Fermi – Modells dient das idealisierte System des homogenen Elektronengases (ueg, engl.: Uniform Electron Gas). In diesem idealisierten System legt sich das umgebende Potenzialfeld durch die positive Ladung des Atomkerns und die Elektronenverteilung selbst fest, die Elektronen sind einheitlich verteilt und bewegen sich unabhängig voneinander. Unter Verwendung dieser Annahmen kann ein Ausdruck für die kinetische Energie T_{TF} der Elektronen hergeleitet werden. Das Thomas – Fermi Energiefunktional E_{TF} ergibt sich, wenn der Ausdruck für die kinetische Energie mit klassischen Ausdrücken für die elektrostatischen attraktiven Kern – Elektron Wechselwirkungen E_{Ne}^{ueg} und die repulsiven Elektron – Elektron Wechselwirkungen E_{ee}^{ueg} kombiniert wird [Koch 2002].

$$E_{TF}(\rho_e(r)) = T_{TF}(\rho_e(r)) + E_{Ne}^{ueg}(\rho_e(r)) + E_{ee}^{ueg}(\rho_e(r)) \quad (3.51)$$

Da die Austauschwechselwirkung und die Korrelationswechselwirkung komplett vernachlässigt werden, kann das Thomas – Fermi Energiefunktional nur als eine sehr grobe Approximation der exakten Theorie angesehen werden, besitzt aber den theoretischen Wert, dass es einzig von der Elektronendichte als Variable und Modellierungsparameter abhängt.

Grundlegend für die heute angewendete zeitunabhängige Dichtefunktionaltheorie sind die beiden Hohenberg – Kohn Theoreme (1964) [Koch 2002]. Den Einsatz der Elektronendichte als Basisvariable der Dichtefunktionaltheorie rechtfertigt das erste Hohenberg – Kohn Theorem. Von Hohenberg und Kohn wurde bewiesen, dass die Energie eines quantenchemischen Systems exakt aus der Elektronendichte des Grundzustandes ρ_0 eines Atoms oder Moleküls, der durch die geringste Gesamtenergie E_0 gekennzeichnet ist, berechnet bzw. als Funktional der Elektronendichte ausgedrückt werden kann. Die kinetische Energie der Elektronen T , die Elektron – Elektron Wechselwirkungen (E_{ee}) und das externe Potenzial V_{ext} werden durch die Elektronendichte ρ festgelegt. Die Elektronendichte bestimmt weiterhin den Grundzustand, die Grundzustandswellenfunktion und alle Eigenschaften des Atoms oder Moleküls. Die Aussage des ersten Hohenberg – Kohn Theorems ist, dass es keine zwei externen Potentiale V_{ext} als Funktion derselben

Elektronendichte $\rho_e(\mathbf{r})$ gibt, die gleichzeitig den Grundzustand eines Systems beschreiben [Koch 2002], [Parr 1989].

Auf der Grundlage der Arbeiten von Hohenberg und Kohn kann die Gesamtenergie des Grundzustandes in einen systemabhängigen und in einen universellen Anteil, das Hohenberg – Kohn Energiefunktional F_{HK} , zerlegt werden.

$$E_0(\rho_0) = \underbrace{E_{Ne}(\rho_0)}_{\text{systemabhängig}} + \underbrace{F_{HK}(\rho_0)}_{\text{systemunabhängig}} = E_{Ne}(\rho_0) + \underbrace{T(\rho_0) + E_{ee}(\rho_0)}_{=F_{HK}(\rho_0)} \quad (3.52)$$

Der systemabhängige Anteil der Kern – Elektron Wechselwirkungen E_{Ne} ist bekannt [Preuß 1972], jedoch existiert weder ein expliziter Ausdruck für das Hohenberg – Kohn Funktional F_{HK} noch für die kinetische Energie T oder die Elektron – Elektron Wechselwirkungen E_{ee} [Koch 2002].

Das zweite Hohenberg – Kohn Theorem besagt, dass das Hohenberg – Kohn Funktional nur in dem Fall die Energie des Grundzustandes E_0 liefert, d.h. die niedrigste Energie, wenn die Elektronendichte ρ_0 des Grundzustandes eingesetzt wird. Unter Verwendung der Variationsrechnung kann das zweite Hohenberg – Kohn Theorem mathematisch ausgedrückt werden [Parr 1989]:

$$E_0 \leq E(\tilde{\rho}(r)) = E_{Ne}(\tilde{\rho}(r)) + \underbrace{T(\tilde{\rho}(r)) + E_{ee}(\tilde{\rho}(r))}_{F_{HK}(\tilde{\rho})} \quad (3.53)$$

Aus Gleichung (3.53) ist zu erkennen, dass sich nur dann die Energie des Grundzustandes E_0 ergibt, wenn die Elektronendichte des Grundzustandes ρ_0 eingesetzt wird, d.h. $\rho_0 = \tilde{\rho}$.

Von Kohn und Sham wurde 1965 eine Annäherung an das unbekannte Hohenberg – Kohn Funktional vorgestellt [Koch 2002]. Da die Beschreibung der kinetischen Energie nicht durch ein explizites Dichtefunktional möglich ist, schlugen Kohn und Sham vor, die kinetische Energie eines realen Systems durch die Summe der kinetischen Energie eines nicht wechselwirkenden Systems $T_s(\rho)$ und eines Korrekturterms T_C zu ersetzen. Durch die Verwendung von Wellenfunktionsmethoden, z.B. der Hartree – Fock Methode, zur Beschreibung der Energie eines Einteilchensystems kann der Anteil der kinetischen Energie des realen Systems mit großer Genauigkeit berechnet werden. Mit dem Korrekturterm wird der Unterschied zwischen der realen kinetischen Energie T und der des wechselwirkungsfreien Einteilchensystems T_s berücksichtigt, so dass bei der von Kohn und Sham vorgeschlagenen Methode der größtmögliche Anteil der Informationen exakt berechnet wird [Parr 1989].

$$T(\rho(r)) = T_s(\rho(r)) + T_c(\rho(r)) \quad (3.54)$$

Der Elektron – Elektron Wechselwirkungsterm des Hohenberg – Kohn- Funktionals wird in einen Term, der die klassischen Wechselwirkungen zwischen zwei Elektronen E_J beschreibt, und in einen Korrekturterm E_{ncl} , der alle nicht klassischen Anteile (ncl = non-classical) berücksichtigt, zerlegt.

$$E_{ee}(\rho(r)) = E_J(\rho(r)) + E_{ncl}(\rho(r)) \quad (3.55)$$

Die beiden Korrekturterme T_C und E_{ncl} werden zu einem Term E_{XC} zusammengefasst.

$$E_{XC}(\rho(r)) = T_c(\rho(r)) + E_{ncl}(\rho(r)) \quad (3.56)$$

Das Einsetzen der Gleichungen (3.54), (3.55) und (3.56) in das erste Hohenberg – Kohn Theorem (3.52) führt zu einer Gleichung für die Energie eines Atoms oder Moleküls (3.57), in der der erste Term T_s die kinetische Energie der Elektronen und der Zweite E_{Ne} die Wechselwirkungen zwischen den Elektronen und dem Atomkern beschreibt. Unter der Annahme, dass sich die Elektronen im Feld des Atomkerns unabhängig voneinander bewegen, repräsentiert der dritte Term E_J die Wechselwirkungen zwischen den Elektronen. Der Korrekturterm E_{XC} berücksichtigt, dass die Bewegungen der Elektronen im Ladungsfeld des Atomkerns abhängig voneinander sind. Für diesen weiterhin unbekannten Term sind in der Literatur verschiedene Näherungen beschrieben [Gill 1998].

$$E(\rho(r)) = T_s(\rho(r)) + E_{Ne}(\rho(r)) + E_J(\rho(r)) + E_{XC}(\rho(r)) \quad (3.57)$$

Die zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie (TDDFT) ist eine Weiterentwicklung der DFT, mit der der Zugang zu angeregten Atom- oder Molekülzuständen möglich ist. In kommerziell erhältlichen quantenchemischen Programmen wird die zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie verwendet, z.B. in der vorliegenden Arbeit zur Berechnung von Ladungsdichteverteilungen mit dem Programmpaket Turbomole [Turbomole 2000].

Innerhalb der Dichtefunktionaltheorie werden nur wenige universelle Parameter benötigt, so dass sich die DFT als Standardmethode zur Berechnung von Elektronenverteilungen und zur Optimierung von Molekülgeometrien durchgesetzt hat. Weiterführende Informationen zur Dichtefunktionaltheorie, zu enthaltenen Näherungen und zu verschiedenen Funktionalen werden in den Veröffentlichungen von Gill [Gill1998], Koch und Holthausen [Koch 2002], Parr und Yang [1989], Dreizler und Gross [Dreizler 1990] und Casida [Casida 1995] gegeben.

3.4 Ultrafiltration zur Vermessung von Verteilungskoeffizienten

Die Ultrafiltration als druckgetriebenes Membranverfahren schließt die Lücke zwischen der Normal- und der Mikrofiltration, die durch die Porengrößen des Filtermaterials bestimmt werden, und der Nanofiltration und der Umkehrosmose, bei denen die Abtrennung zusätzlich durch molekulare Wechselwirkungen und Lösungsphänomene bestimmt wird (Abb. 3-8). Die Ultrafiltration wird zur Abtrennung von dispergierten Teilchen, z.B. suspendierten Feststoffpartikeln, Latices und Proteinen, mit einem Durchmesser von 5 bis 500 nm von der kontinuierlichen Phase eingesetzt und ist eine bekannte und erprobte Methode zur Abtrennung von Mizellen von einer wässrigen Phase.

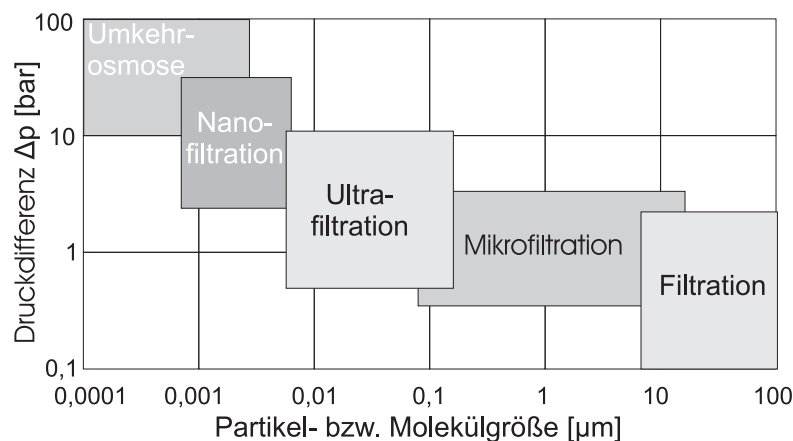


Abb. 3-8: Druckgetriebene Membranverfahren [Melin 2004].

Orlich [Orlich 2000], Weitbrecht [Weitbrecht 2003] und Schwarze et al. [Schwarze 2006] beschreiben die Anwendung der Ultrafiltration zur Rückgewinnung von homogenen Katalysatoren aus mizellaren Lösungen. Bei dieser Anwendung ist der Katalysator in den Mizellen solubilisiert und kann somit durch die Ultrafiltration (micellar enhanced ultrafiltration, MEUF) vom Rest der Lösung abgetrennt und zurückgewonnen werden. Bei der Abwasserreinigung führt der gezielte Einsatz von Tensiden dazu, dass organische Verunreinigungen und Schwermetallsalze in den Mizellen solubilisiert werden und mittels Ultrafiltration abgetrennt werden können [Hebrant 1998, Belkacem 1995, Akita 1997].

Obwohl Mizellen dynamische Aggregate von Tensidmolekülen sind, verhalten sie sich bei der Filtration wie Makromoleküle in einer Lösung, so dass sie von der Ultrafiltrationsmembran zurückgehalten werden [Weitbrecht 2003, Orlich 1999], während gelöste Tensidmoleküle die Membran ungehindert passieren können. Aus diesem Grund

entspricht die Konzentration der frei gelösten Tensidmoleküle im Permeat der kritischen Mizellbildungskonzentration cmc , wenn eine geeignete Membran bei der Filtration verwendet wird. Für die Ultrafiltration werden Membranen aus modifizierter Cellulose oder Polymeren eingesetzt. Die Auswahl des Membranmaterials ist dabei von der Beständigkeit gegen die in der Lösung enthaltenen Substanzen abhängig.

Abhängig vom Porendurchmesser wird zwischen dichten und porösen Membranen unterschieden. Bei einer dichten Membran löst sich die abzutrennende Komponente in der Membran und wird diffusiv entlang des Konzentrationsgradienten durch die Membran transportiert. Hierbei ist die Trennleistung von den Lösungseigenschaften der abzutrennenden Substanz in der Membran abhängig. Im Fall der Ultrafiltration werden in der Regel poröse asymmetrische Membranen eingesetzt, bei denen eine dünne aktive Filterschicht auf einem grobporigen Trägermaterial aufgebracht ist (Abb. 3-9). Hierbei ist die Trennleistung von der Größe der Moleküle bzw. Aggregate abhängig, während die Stabilität durch die Trägerschicht bestimmt wird.

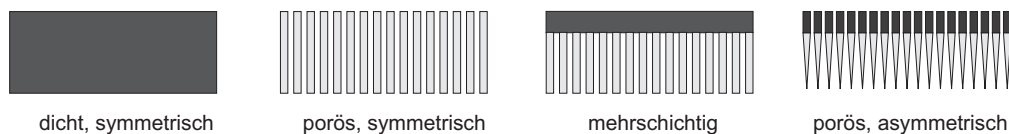


Abb. 3-9: Klassifikation von Membranen nach ihrem Aufbau; nach [Roesler 2005].

Die Trenngrenze einer Ultrafiltrationsmembran wird vom Hersteller als „molecular weight cut-off“ (MWCO gegeben in Da oder kDa) angegeben, das der molaren Masse eines Standardmoleküls, meist eines Polymers, entspricht, das zu mindestens 90% zurückgehalten wird. Mit der Angabe des MWCO ist somit keine Angabe eines mittleren Porendurchmessers verbunden. Der mittlere Porendurchmesser kann jedoch nach Issid et al. [Issid 1992] bestimmt bzw. abgeschätzt werden, wenn der Rückhalt von Mizellen oder Partikeln bekannter Größe untersucht wird. Für die Ultrafiltration werden aus diesem Grund abhängig vom Tensid und vom mittleren Radius der Mizellen Membranen mit einem MWCO von 500 Da bis etwa 10 kDa eingesetzt.

Allgemein ist der Rückhalt R einer Membran, bezogen auf die zurückgehaltene Komponente i , definiert als das Verhältnis der Massenbrüche im Permeat w_i^P und im Feed w_i^F .

$$R = 1 - \frac{w_i^P}{w_i^F} \quad (3.58)$$

Bei Membranverfahren ist die Selektivität definiert als das Verhältnis der Molenbrüche zweier Substanzen i und j im Permeat und im Feed [Melin 2004].

$$S_{ij} = \frac{\frac{x_i^P}{x_j^P}}{\frac{x_i^F}{x_j^F}} \quad (3.59)$$

Der Stofftransport durch eine poröse Ultrafiltrationsmembran kann mit dem Porenmodell beschrieben werden [Melin 2004]. Für die Berechnung des Flusses durch eine poröse Membran mit dem idealisierten Porenmodell, bei dem eine Deckschichtbildung und innere Verblockung der Poren zunächst nicht berücksichtigt sind, werden folgende zwei Annahmen getroffen:

- der Fluss durch die poröse Membran entspricht der Strömung durch eine Schüttung
- die Membran wird auf parallel geschaltete Kapillaren gleichen Durchmessers reduziert.

Unter der Voraussetzung, dass die Strömung in den Kapillaren laminar ist und durch das Hagen-Poiseuillesche Gesetz beschrieben wird, kann der Fluss durch die Kapillare J_{Kap} berechnet werden.

$$J_{Kap} = \frac{d_H^2}{32\eta} \frac{\Delta p}{L} \quad (3.60)$$

Dabei ist η die dynamische Viskosität, L die Membrandicke, Δp die treibende Druckdifferenz und d_h der hydraulische Durchmesser, der vom Membranparameter Porosität ε abhängig ist.

$$d_h = \frac{4\varepsilon}{\frac{A_{pore}}{V_{ges}}(1-\varepsilon)} \quad (3.61)$$

Die Porosität ε ist definiert als das Verhältnis des Porenvolumens V_{pore} zum Gesamtvolumen V_{ges} der Membran. A_{pore} gibt die Oberfläche des Porensystems an [Melin 2004]. Einen Zusammenhang zwischen dem Permeatfluss und der mittleren Geschwindigkeit in den Kapillaren ist gegeben durch:

$$J_{Kap} = \frac{v_P}{\varepsilon} \quad (3.62)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen (3.60) und (3.61) in (3.62) ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Permeatfluss v_p und der Triebkraft Δp für eine schleichende Strömung, die auf der Carman-Kozeny- Gleichung basiert:

$$J_p = \frac{\varepsilon^3}{\eta(1-\varepsilon)^2 \frac{A_{pore}}{V_{ges}}} \frac{\Delta p}{2\tau\delta} \quad (3.63)$$

Der Umwegsfaktor τ , auch Tortuosität genannt, ist definiert als

$$\tau = L/\delta \quad (3.64)$$

wobei L die tatsächliche Länge der Kapillaren und δ die Dicke der Membran beschreibt [Melin 2004].

In der Praxis ist die Ultrafiltration meist deckschichtkontrolliert, d.h. im Betrieb bildet sich direkt an der angeströmten Membranoberfläche eine Schicht aus, in der sich die abzutrennende Substanz anreichert und den Volumenstrom durch die Membran verringert. Dieser Effekt wird Konzentrationspolarisation genannt. Er wird durch die Ablagerung von Verunreinigungen, das Fouling, noch verstärkt. Durch die amphiphilen Eigenschaften der Tenside kann sich bei der Filtration von mizellaren Lösungen ein geschlossener Film von Tensidmolekülen auf der Membranoberfläche bilden, der den Stofftransport durch die Membran behindert. Diesem kann durch eine ausreichend hohe Tangentialgeschwindigkeit bei der Überströmung der Membranoberfläche entgegengewirkt werden. In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Anströmung der Membranoberfläche parallel (Cross-Flow- Prinzip, Abb. 3-10, links), so dass Scherkräfte auf der Membran erzeugt werden, die eine Bildung der Deckschicht vermindern [Bielska 2003].

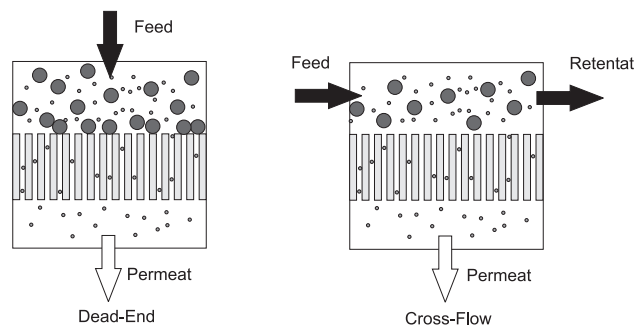


Abb. 3-10: Betriebsarten der Ultrafiltration [Werner 2006]

Die Vermessung von Verteilungskoeffizienten mittels Ultrafiltration ist schematisch in Abb. 3-11 dargestellt. Hierbei wird idealisiert die wässrige Phase als Permeat von den Mizellen abgetrennt, so dass im Permeat die Konzentration des Tensids der w_{CMC} entspricht. Auf Grund des thermodynamischen Gleichgewichts sind die Solutemoleküle zwischen den Mizellen und der wässrigen Phase verteilt. Im Idealfall könnte der Verteilungskoeffizient nach Gl. (3.4) bestimmt werden, in dem die Solutekonzentrationen im Permeat und Retentat analysiert werden. Im realen Fall der Ultrafiltration mizellarer Lösungen wird nur ein repräsentativer Anteil der wässrigen Phase als Permeat vom Feed abgetrennt. Durch die Bestimmung der Konzentration des Soluten i und des Tensids T im Permeat kann unter Verwendung der Massen- und Komponentenbilanzen der Verteilungskoeffizient eines Soluten i in einer mizellaren Lösung bestimmt werden (vgl. Kap. 4.2.4).

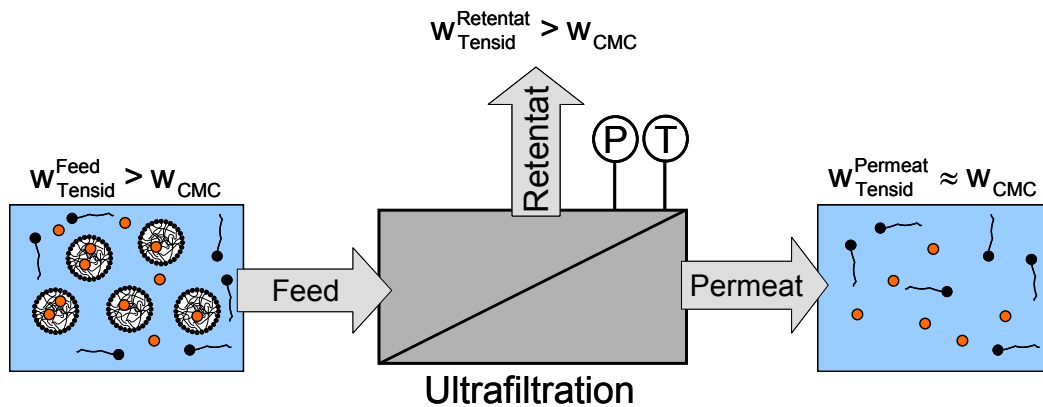


Abb. 3-11: Schema der Ultrafiltration zur Vermessung von Verteilungskoeffizienten

4 Methoden

In diesem Kapitel sollen die verwendeten Methoden und Programme zur Modellierung und Vermessung von Verteilungskoeffizienten vorgestellt werden. Im ersten Teil dieses Abschnitts werden die Methoden und Programme beschrieben, die für die Modellierung verwendet wurden. Hierbei wird auf die Durchführung der Konformeranalyse und Geometrieoptimierung als Vorbereitung und auf die Berechnung der Verteilungskoeffizienten eingegangen. Im zweiten Teil wird die aufgebaute und in Betrieb genommene Ultrafiltrationsapparatur zur experimentellen Bestimmung von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten vorgestellt.

4.1 Modellierung von Verteilungskoeffizienten

Die Modellierung von Verteilungskoeffizienten lässt sich in zwei Teile gliedern. Der erste Teil, die Vorbereitung der Berechnungen mit dem COSMO-RS Modell, umfasst die Konformeranalyse und die Geometrieoptimierung für die Solute- und Lösungsmittelmoleküle. Der zweite Teil ist die Berechnung der Verteilungskoeffizienten. Eine Übersicht über die einzelnen Schritte, deren Ergebnisse und die verwendete Software gibt Abb. 4-1.

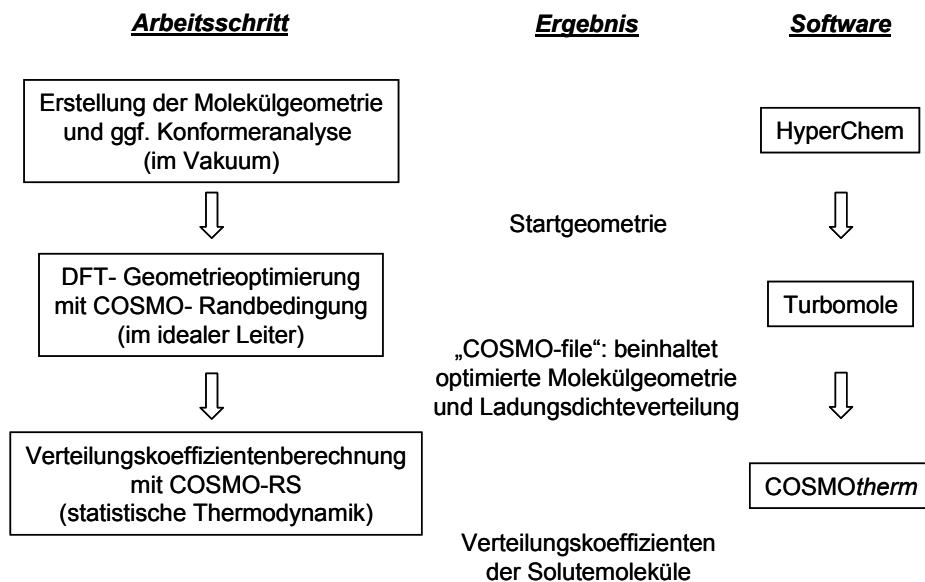


Abb. 4-1: Vorgehensweise bei der Anwendung von COSMO-RS; nach [Jork 2006].

4.1.1 Erstellung der Molekülgeometrien und Konformeranalyse

In der vorliegenden Arbeit werden mit dem Programm HyperChem (Vers. 7.51) [HyperChem 2002] sowohl die Molekülgeometrien erzeugt als auch die Konformeranalysen durchgeführt. Hierzu wird zunächst die dreidimensionale Struktur eines Moleküls erstellt. Die Auswahl der Startgeometrien bei der Konformeranalyse erfolgt mit der Monte Carlo Multiple Minimum (MCMM) Methode nach Chang et al. [Chang 1989]. Um die Dimensionalität der systematischen Variationen zu verringern, wird bei der Variation der Startgeometrie eine weiterentwickelte MCMM Methode nach Goodman et al. [Goodman 1991] verwendet. Dabei wird zunächst die Energiehyperfläche mit geringer Auflösung abgesucht. Durch die immer weitere Erhöhung der Auflösung werden die Geometrien der gefundenen Strukturen optimiert und anhand verschiedener Kriterien überprüft, ob die gefundene Struktur als neues Konformer angenommen oder abgelehnt wird.

Für die Durchführung einer Konformeranalyse mit HyperChem müssen die zu verändernden Diederwinkel, der Winkel θ zwischen den zwei Ebenen RCC und CCR' (Abb. 4-2), definiert und die Werte für die Akzeptanzkriterien vorgegeben werden.

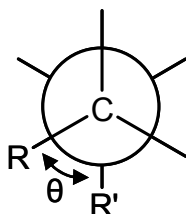


Abb. 4-2: Diederwinkel θ zwischen den zwei Ebenen RCC und CCR', hier $\theta = 60^\circ$ [Mortimer 2001]

Die Anzahl der gefundenen Konformere wird von folgenden drei Werten bestimmt:

- Globale Energiedifferenz (Acceptance Energy Criterion Maximum): maximale Energiedifferenz in kcal/mol [HyperChem 2002] zum gefundenen Energieminimumkonformer innerhalb der eine Struktur als Konformer akzeptiert wird.
- Duplizitätstest: Damit ein Konformer als Duplikat erkannt wird, müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:
 - Energiedifferenz E in kcal/mol [HyperChem 2002] zwischen zwei Geometrien (Energy within): Ist der Energieunterschied zwischen zwei Geometrien geringer als der angegebene Wert wird die neue Struktur als Duplikat verworfen.
 - Root-Mean-Square, RMS- Fehler (RMS error within): maximaler RMS- Fehler bis zu dem zwei überlagerte Geometrien als gleich betrachtet werden.

Für die globale Energiedifferenz sind physikalisch sinnvolle Werte einzusetzen, da andere Werte zu physikalisch unsinnigen Geometrien der Konformere führen, z.B. physikalisch sinnlose Bindungslängen oder –winkel. Insbesondere die zwei Kriterien des Duplizitätstests bestimmen die Anzahl der gefundenen Konformere, da sie die Konformere gemäß den verwendeten Werten zu Clustern zusammenfassen. Aus diesem Grund wurden sie bei den Konformeranalysen in den folgenden Bereichen variiert:

Solutemoleküle und Wirkstoffe:

$$0,25 < E < 1 \quad (4.1)$$

$$0,5 < RMS < 1,5 \quad (4.2)$$

Tensidmoleküle

$$0,25 < E < 2 \quad (4.3)$$

$$0,5 < RMS < 2 \quad (4.4)$$

Das Ziel ist die Anzahl der Konformere durch die Variation dieser Parameter auf 10 bis 30 Stück pro Molekül physikalisch sinnvoll zu reduzieren, wobei die Anzahl zusätzlich stark von der Größe und Komplexität des Moleküls abhängt. Gerade für große, komplexe Moleküle ist die folgende DFT- Rechnung unter COSMO- Randbedingungen zeitintensiv (vgl. Tab. 5-6), so dass eine Reduzierung der Anzahl der Rechnungen eine deutliche Zeitersparnis bedeutet. Für die vier Beispielmoleküle Heptan, Undekan, Ethanol und Dodekanol ist die Anzahl der gefunden Konformere in Abhängigkeit der verwendeten Parameter E und RMS bei der Konformeranalyse mit der semiempirischen Methode PM3 in Tab. 4-1 zusammengefasst.

Tab. 4-1 Anzahl der gefundenen Konformere in Abhängigkeit von den bei der Konformeranalyse mit der semiempirischen Methode PM3 verwendeten Parametern E [kcal/mol] und RMS.

Solute	Anzahl der gefundenen Konformere bei den gegebenen Parameter				
	E = 0,25; RMS = 0,5	E = 0,25; RMS = 1	E = 0,5; RMS = 1	E = 1; RMS = 1	E = 1; RMS = 1,5
Heptan	125	29	18	11	4
Undekan	> 1000	288	175	120	25
Ethanol	2	2	2	--	--
Dodekanol	> 1000	> 1000	823	543	60

Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der gefundenen Konformere mit der Größe, in diesen Fällen mit der Kettenlänge, stark zunimmt. Durch die Verwendung größerer Werte für die beiden Parameter E und RMS werden die gefundenen Strukturen in immer größere Cluster zusammengefasst, so dass die Anzahl der Konformere abnimmt. Die Anzahl der Konformere der verschiedenen Solutemoleküle und die zur Ermittlung verwendeten Werte für die Parameter E und RMS sind in den entsprechenden Tabellen angegeben (z.B. Tab. 5-4).

Für die Erstellung der Molekülgeometrien und für die Konformeranalysen werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Methoden verwendet. Die Konformeranalyse und damit auch die dabei verwendete Methode dient hierbei ausschließlich zur Ermittlung von Konformergeometrien, die anschließend mittels DFT- Rechnung unter COSMO-Randbedingungen optimiert werden. Aus diesem Grund hat die Methode mit der die Konformeranalysen durchgeführt wurden nur eine untergeordnete Auswirkung auf die Modellierungsergebnisse.

Für kleine Solutemoleküle (Tab. 5-4) wurde die semiempirische Methode PM3 [Stewart 1989, 1989a, 1991] verwendet. Für Wirkstoff- und Tensidmoleküle ist die Konformeranalyse mit semiempirischen Methoden zu zeitaufwendig. Aus diesem Grund wurde für Wirkstoff- und Tensidmoleküle das Kraftfeld Amber94 verwendet [Weiner 1984, Weiner 1986, Cornell 1995, Martin 2006]. Beispielsweise wurde die Konformeranalyse des Tensids Triton X-100 mit der semiempirischen Methode PM3 nach 7 Tagen und nur einem identifizierten Konformer abgebrochen, während die Konformeranalyse mit dem Kraftfeld Amber94 bereits nach 6 bis 12 Stunden eine sinnvolle Anzahl von Konformeren liefert (vgl. Tab. 5-6).

4.1.2 DFT- Geometrieoptimierung

In der vorliegenden Arbeit werden die Molekülgeometrien aller verwendeten Moleküle unter Verwendung der Dichtefunktionaltheorie (DFT) mit dem Programmpaket Turbomole [Ahlrichs 1989] optimiert. Hierbei werden je nach Komplexität und Größe der Moleküle verschiedene Versionen eingesetzt. Die Berechnungen für alle Solute- und Wirkstoffmoleküle werden mit Turbomole Version 5.7 durchgeführt, während für die Tensidmoleküle Turbomole Version 5.8 verwendet wurde, die auf dem verwendeten Rechnersystem eine Parallelisierung der Rechnung und damit eine erhebliche Verkürzung der Rechenzeit ermöglicht. Zur Durchführung der Geometrieoptimierung auf hohem quantenmechanischen Niveau wird das „Triple Zeta Valence Polarization“ (TZVP) Basisset

verwendet [Schäfer 1994, Eichkorn 1997]. Die Berechnung des Korrekturterms E_{XC} (vgl. Kap. 3.3.5) erfolgt mit dem BP86 Funktional [Perdow 1992]. Dieses Funktional ist eine Kombination des Austauschfunctionals B88 nach Becke [Becke 1986, Becke 1988] und des Korrelationsfunctionals nach Perdow [Perdow 1986, Perdow 1992]. Mit dem von Schäfer et al. [Schäfer 2000] in das Programmpaket Turbomole implementierte Kontinuumsolvens-Modell COSMO [Klamt 1993] wird die Randbedingung des idealen Leiters berücksichtigt. Die Konstruktion der Kavität beschreibt Klamt [Klamt 1998]. Die DFT-Rechnungen wurden unter Verwendung der Coulomb-Wechselwirkungen berücksichtigenden RI-Näherung durchgeführt [Ahlrichs 1998, Eichkorn 1995, Eichkorn 1995a].

4.1.3 Verteilungskoeffizientenberechnung mit COSMO-RS

Für die Berechnung bzw. Vorhersage der Verteilungskoeffizienten wird in der vorliegenden Arbeit das Programm COSMOtherm (Vers. 2.1 Rev. 01.04) [COSMOtherm 2004] verwendet. Im Folgenden wird zunächst auf die Besonderheiten bei der Modellierung von Systemen mit ionischen Komponenten, z.B. Puffern oder ionischen Tensiden, eingegangen, bevor die verschiedenen Vorgehensweisen bei der Berechnung der Verteilungskoeffizienten vorgestellt werden.

4.1.3.1 Soluteaktivitätskoeffizienten in Systemen mit ionischen Substanzen

Von Diedenhofen et al. [Diedenhofen 2003] und Jork et al. [Jork 2005, 2006] wurde bereits gezeigt, dass COSMO-RS für die Modellierung von Systemen, die ionische Substanzen enthalten, angewendet werden kann. Im Interesse einer verbesserten Abbildung der kombinatorischen und residuellen Effekte werden Anionen und Kationen bei der Modellierung als einzelne „Moleküle“ betrachtet und mit getrennten „COSMO-files“ beschrieben [Diedenhofen 2003, Jork 2006]. Bei der Anwendung dieses Ansatzes wird eine Komponente, ein Salz oder ein ionisches Tensid in zwei Pseudokomponenten aufgespalten, d.h. aus einem binären System (Lösungsmittel, Salz) wird ein ternäres System (Lösungsmittel, Anion, Kation), wodurch eine Umrechnung der Aktivitätskoeffizienten notwendig wird. Auf Grund der Ladungsneutralität bestehen Salze oder Tenside mit einwertigen Ionen zu gleichen Anteilen aus Anionen und Kationen. Im experimentellen Fall vereinigt 1 mol Salz oder Tensid 1 mol Anionen und 1 mol Kationen in sich. Im Gegensatz dazu ergeben 1 mol Anionen und 1 mol Kationen bei der Modellierung mit COSMO-RS

2mol Salz oder Tensid, was zu einer Veränderung der Gesamtmolmenge und damit der Molenbrüche aller Komponenten im System führt.

Für die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten werden nur die Aktivitätskoeffizienten des Solutemoleküls in den zwei Phasen bzw. Pseudophasen des Systems benötigt, deren Umrechnung im Folgenden beispielhaft für ein Salz (Salz1) mit einwertigen Ionen und einem Salz (Salz2) mit einem einwertigen Kation und einen zweiwertigen Anion dargestellt wird. Für den Molenbruch im experimentellen Fall gilt:

$$x_i^E = \frac{n_i}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + n_{Salz1} + n_{Salz2}} \quad (4.5)$$

Bei der Modellierung mit COSMO-RS ergibt sich der Molenbruch in Gegenwart von ionischen Komponenten zu:

$$x_i^C = \frac{n_i}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + \underbrace{n_{Salz1, Anion} + n_{Salz1, Kation}}_{=2n_{Salz1}} + \underbrace{n_{Salz2, Anion} + 2n_{Salz2, Kation}}_{=3n_{Salz2}}} \quad (4.6)$$

Da die Anzahl der Mole des Sutes in beiden Fällen gleich ist, können die Gl. (4.5) und (4.6) nach n_i aufgelöst und gleichgesetzt werden:

$$\frac{x_i^C}{x_i^E} = \frac{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + n_{Salz1} + n_{Salz2}}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + 2n_{Salz1} + 3n_{Salz2}} \quad (4.7)$$

Durch Umformen ergibt sich aus Gl. (4.7)

$$\frac{x_i^C}{x_i^E} = 1 - \frac{n_{Salz1}}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + 2n_{Salz1} + 3n_{Salz2}} - \frac{2n_{Salz2}}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + 2n_{Salz1} + 3n_{Salz2}} \quad (4.8)$$

Mit den Definitionen der Molenbrüche der zwei Salze

$$x_{Salz1}^C = \frac{2n_{Salz1}}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + 2n_{Salz1} + 3n_{Salz2}} \quad (4.9)$$

$$x_{Salz2}^C = \frac{3n_{Salz2}}{n_i + n_{LM1} + n_{LM2} + 2n_{Salz1} + 3n_{Salz2}} \quad (4.10)$$

kann Gl. (4.8) weiter vereinfacht werden zu

$$x_i^E = \frac{x_i^C}{1 - \frac{1}{2}x_{Salz1}^C - \frac{2}{3}x_{Salz2}^C} \quad (4.11)$$

Unter Verwendung der Gleichgewichtsbeziehung für ein System mit zwei flüssigen Phasen kann der Aktivitätskoeffizient des Solutes umgerechnet werden:

$$\gamma_i^E = \frac{x_i^C \gamma_i^C}{x_i^E} = \gamma_i^C \left[1 - \frac{1}{2} x_{Salz1}^C - \frac{2}{3} x_{Salz2}^C \right] \quad (4.12)$$

Die beiden Gl. (4.11) und (4.12) können für eine beliebige Anzahl von Salzen wie folgt umgeschrieben werden,

$$x_i^E = \frac{x_i^C}{1 - \sum_j a_{Salz j} x_{Salz j}^C} \quad (4.13)$$

$$\gamma_i^E = \gamma_i^C \left(1 - \sum_j a_{Salz j} x_{Salz j}^C \right) \quad (4.14)$$

wobei sich der Parameter a aus den stöchiometrischen Koeffizienten der Ionen des dissoziierten Salzes ergibt:

$$a_{Salz j} = \left(\frac{\sum v_{lon} - 1}{\sum v_{lon}} \right)_{Salz j} \quad (4.15)$$

4.1.3.2 Berechnung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten

Die Berechnung der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten erfolgt nach dem in Abb. 4-3 dargestellten Ablaufdiagramm. Zunächst werden die benötigten Informationen der Gemischkomponenten sowie deren Anzahl an Konformeren eingelesen. Anschließend wird die Mischungslücke ausgewählt und die Zusammensetzungen der zwei flüssigen Phasen in Abhängigkeit von den im Gemisch vorhandenen ionischen Komponenten berechnet.

Da die Berechnung der Verteilungskoeffizienten aus den Grenzaktivitätskoeffizienten des Solutes erfolgt, liegt das Solute in beiden flüssigen Phasen bei unendlicher Verdünnung vor, so dass die Solutekonzentration keinen Einfluss auf deren Zusammensetzung hat. Anschließend werden die Grenzaktivitätskoeffizienten des Solutes in den beiden koexistierenden Phasen bei der vorgegebenen Phasenzusammensetzung berechnet. Die Gewichtung der Solute- und Lösungsmittelkonformere erfolgt innerhalb des Programms COSMOtherm nach Gl. (3.47). Sind in einer oder beiden Phasen des betrachteten Systems ionische Substanzen enthalten, so werden die Grenzaktivitätskoeffizienten des Solutes gemäß

der im vorherigen Kapitel angegebenen Gl. (4.14) umgerechnet. Die Berechnung des Verteilungskoeffizienten erfolgt nach Gl. (3.4), zusätzlich wird der K^{OW} -Wert unter Verwendung der Gl. (3.13) in den P^{OW} -Wert umgerechnet und ausgegeben. Außerdem bietet die Routine zur Berechnung der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten die Möglichkeit die Verteilungskoeffizienten automatisch bei verschiedenen experimentellen Zusammensetzungen der beiden flüssigen Phasen zu berechnen. Wurde diese Option gewählt, beginnt der Programmablauf erneut mit der Berechnung der Phasenzusammensetzungen. Sind alle Berechnungen beendet, wird eine Outputdatei geschrieben und die Vorhersage der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten ist abgeschlossen.

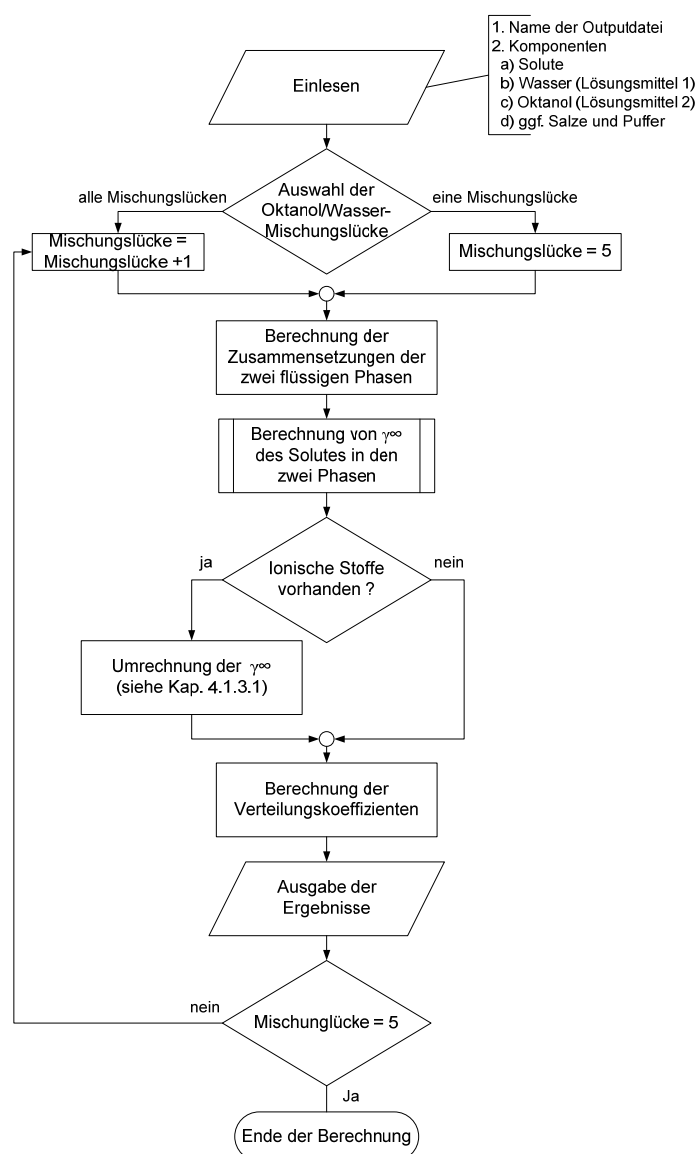


Abb. 4-3: Teilflussdiagramm des Programms zur Berechnung von n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

4.1.3.3 Berechnung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten

Das Flußdiagramm zur Berechnung der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten ist in Abb. 4-4 dargestellt. Auch in diesem Fall beginnt die Berechnung mit dem Einlesen des Namens der Outputdatei und der im System vorhandenen Komponenten sowie deren Konformeren. Anschließend werden die cmc, der Konzentrationsbereich des Tensids, in dem die Verteilungskoeffizienten und der extramizellare Anteil modelliert werden soll, die Temperatur und der Startwert f_{ex} für die Iteration des Molenbruches des Sutes in der wässrigen Phase und den Mizellen vorgegeben. Wenn bei der Modellierung der Grenzflächenterm berücksichtigt werden soll, werden die dafür benötigten Größen Molmassen, molare Volumina, Grenzflächenspannung und Mizellenradius im zweiten Schritt eingelesen. Auch im Fall der Berechnung der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten wird eine sehr geringe Solutekonzentration vorgegeben, so dass in beiden Phasen der Zustand der unendlichen Verdünnung gegeben ist.

Anschließend beginnt die Iteration der Molenbrüche des Sutes in der wässrigen und der mizellaren Phase zur Berechnung des Verteilungskoeffizienten. In diesem Teil der Berechnung werden die Molenbrüche variiert bis die Aktivitäten des Sutes in beiden Pseudophasen des Systems gleich sind, so dass die Phasengleichgewichtsbedingung erfüllt ist. Hierbei kann die Iteration sowohl über den Molenbruch des Sutes in der wässrigen, als auch über den Molenbruch des Sutes in der mizellaren Phase durchgeführt werden. Unter Verwendung des Startwertes f_{ex} ergibt sich der Molenbruch des Sutes in der wässrigen Phase zu:

$$x_i^W = \frac{f_{ex} n_{i,ges}}{f_{ex} n_{i,ges} + n_T^W + n_{H_2O}^W} = \frac{f_{ex}}{f_{ex} + \frac{n_T^W + n_{H_2O}^W}{n_{i,ges}}} \quad (4.16)$$

und in der mizellaren Phase zu:

$$x_i^M = \frac{(1-f_{ex}) n_{i,ges}}{(1-f_{ex}) n_{i,ges} + n_{Tensid}^M} = \frac{(1-f_{ex})}{(1-f_{ex}) + \frac{n_{Tensid}^M}{n_{i,ges}}} \quad (4.17)$$

Die Aktivitätskoeffizienten des Sutes bei den vorgegebenen Molenbrüchen werden mit dem Programm COSMOtherm berechnet. Die Gewichtung der Solute- und Lösungsmittel-konformere erfolgt innerhalb des Programms COSMOtherm nach Gl.(3.47).

Wird die Modellierung unter Verwendung des Grenzflächenterms durchgeführt, d.h. wurden zu Beginn die benötigten Größen eingelesen, so wird der Grenzflächenanteil am Aktivitätskoeffizienten des Soluten in der mizellaren Phase berechnet und zum Aktivitätskoeffizienten aus dem COSMO-RS Modell addiert.

$$\ln \gamma_i^M = \underbrace{\ln \gamma_i^{comb} + \ln \gamma_i^{res}}_{COSMO-RS} + \ln \gamma_i^{IF} \quad (4.18)$$

Für die Neuberechnung wird die Phasengleichgewichtsbeziehung umgestellt, so dass die Molenbrüche des Soluten wie folgt berechnet werden können:

$$x_i^W = \frac{x_i^M \gamma_i^M}{\gamma_i^W}, \text{ bzw.} \quad (4.19)$$

$$x_i^M = \frac{x_i^W \gamma_i^W}{\gamma_i^M} \quad (4.20)$$

Ist die Phasengleichgewichtsbeziehung nicht erfüllt, wird ein neuer Wert für f_{ex} ermittelt, mit dem eine neue Iteration gestartet wird. Für die Verwendung der wässrigen Phase bei der Iteration gilt:

$$f_{ex} = \frac{x_i^W}{1 - x_i^W} \left(\frac{n_{H_2O}^W + n_{Tensid}^W}{n_{i,ges}^W} \right) \quad (4.21)$$

Für die mizellare Phase ergibt sich der neue Wert für f_{ex} aus:

$$f_{ex} = 1 - \frac{x_i^M}{1 - x_i^M} \left(\frac{n_{Tensid}^M}{n_{i,ges}^M} \right) \quad (4.22)$$

Wenn die Gleichgewichtsbedingung erfüllt ist, d.h. die Aktivitäten des Soluten in beiden Phasen gleich sind, wird die Iteration beendet und die Berechnung des Verteilungskoeffizienten beginnt. Sind ionische Komponenten im modellierten System enthalten, werden die Aktivitätskoeffizienten und Molenbrüche des Soluten gemäß Kap. 4.1.3.1 ins experimentelle Bild umgerechnet und anschließend der Verteilungskoeffizient bestimmt. Ist die vorgegebene Endkonzentration des Tensides nicht erreicht, wird eine neue Tensidkonzentration aus den Vorgaben ermittelt und die Berechnung des Verteilungskoeffizienten beginnt erneut. Anderenfalls werden die Ergebnisse ausgegeben und die Vorhersage des Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten ist damit beendet.

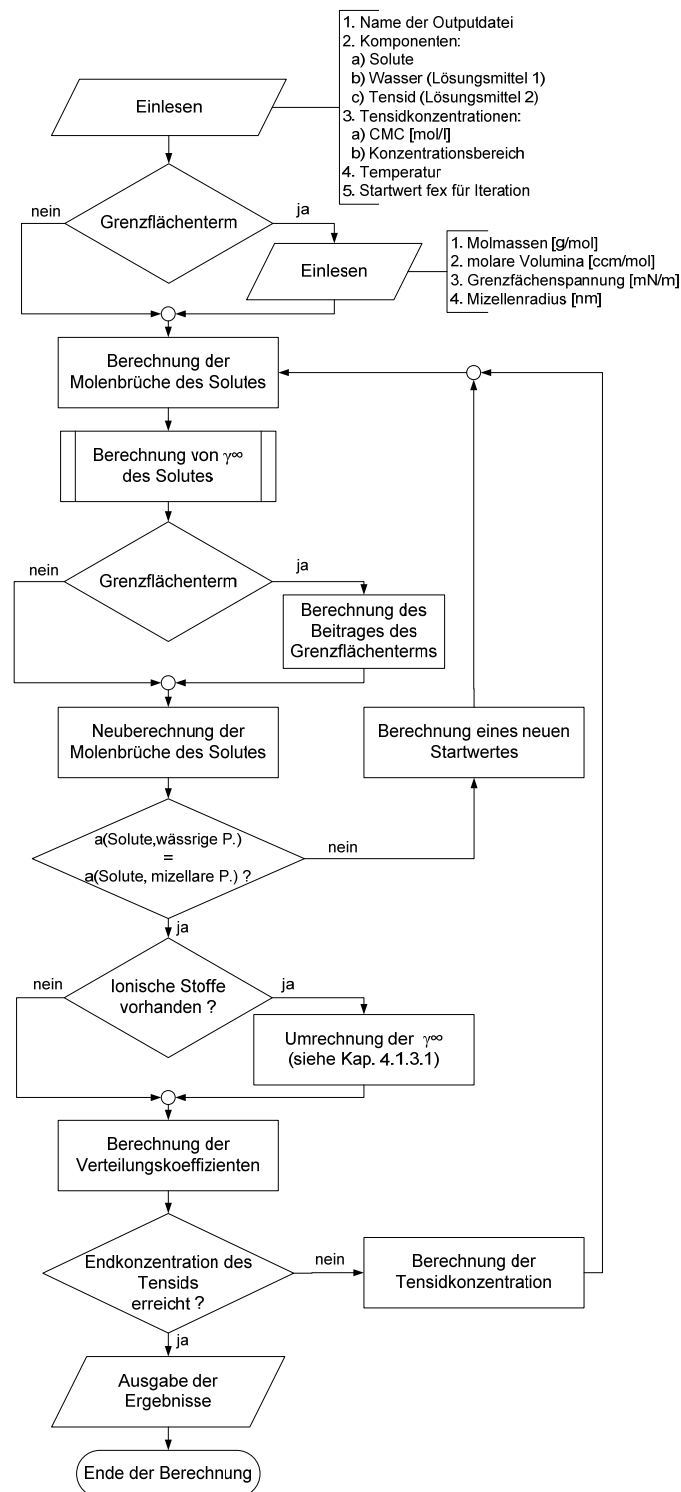


Abb. 4-4: Teilflussdiagramm des Programms zur Berechnung von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten

4.2 Vermessung von Verteilungskoeffizienten mittels Ultrafiltration

Für die Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten wurde eine Ultrafiltrationsapparatur aufgebaut. Im Folgenden werden die Apparatur, die Versuchsdurchführung und die Analysemethoden vorgestellt. Weitere Informationen zur Durchführung der Filtrationsversuche sind in der Masterarbeit von Natarajan [Natarajan 2006] und der Studienarbeit von Werner [Werner 2006] enthalten.

4.2.1 Versuchsapparatur

Das Fließbild der verwendeten Ultrafiltrationsapparatur ist in Abb. 4-5 dargestellt. Die gesamte Apparatur ist in einen Ofen eingebaut, um während der Versuche eine konstante Temperatur zu gewährleisten.

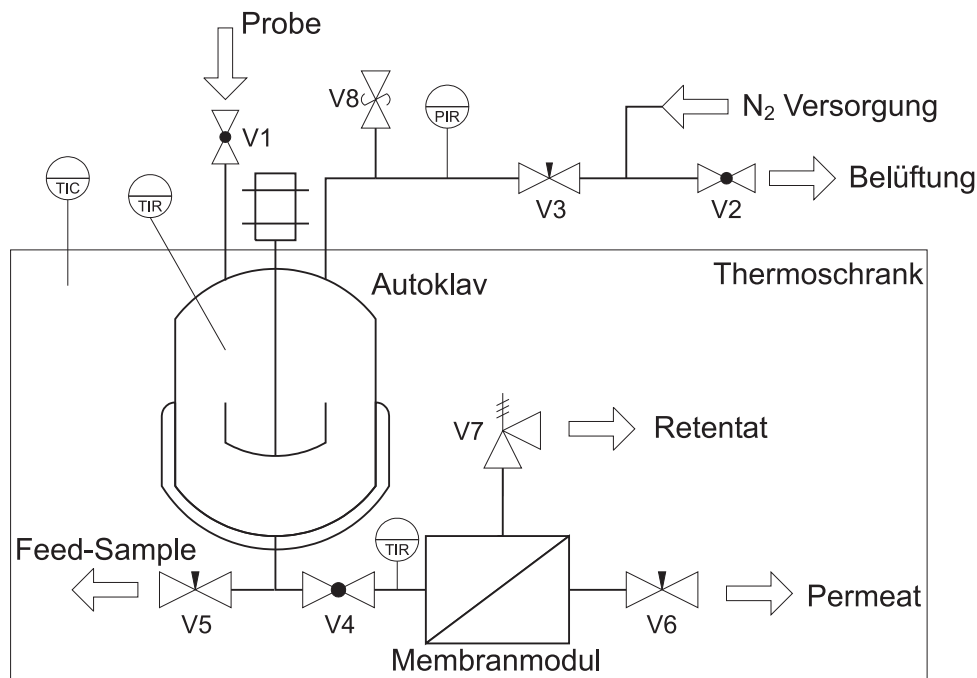


Abb. 4-5: Fließbild der Ultrafiltrationsapparatur.

Als Vorlagegefäß wird ein Autoklav verwendet, der aus einem Duranglaszylinder besteht, der mit acht Gewindestangen zwischen zwei Metallflanschen verspannt ist. Das Innenvolumen des Autoklaven beträgt 0,5 l bei folgenden Abmessungen: Höhe: 100 mm, Innendurchmesser: 80 mm, Wandstärke 27 mm. Zur Abdichtung werden Dichtungen aus Teflon (PTFE) verwendet. Der Autoklav ist mit einem Blattrührer, einer Druckbeaufschlagung, einem Temperaturfühler (PT100) und einem Drucksensor (P-10) ausgestattet und für einen maximalen Druck von 15 bar ausgelegt. Der Betriebsdruck

während der Filtrationsexperimente beträgt üblicherweise 6 bar. Möglichkeiten für eine zweite Temperaturmessung sind im Feed vor dem Membranmodul oder im Retentat nach der Filtration vorgesehen. Die Temperaturmessungen und der Drucksensor sind über ein Interface an einen Rechner angeschlossen, auf dem die Messdaten aufgezeichnet werden. Die Messtechnik ist in Tab. 4-2 zusammengefasst.

Tab. 4-2: Messeinrichtungen und Datenerfassung der Ultrafiltrationsapparatur

	Typ	Hersteller	Messbereich	Genauigkeit
Drucksensor	P-10	Wika	0..6 bar, relativ	0,001 bar
Temperatursensoren	GTF 101 (PT 100)	Greisinger	-20..200°C	0,1°C
Anzeigen	GIA 1000 PT für PT 100	Greisinger		
	GIA 1000 NS für Normsignale	Greisinger		
Interface	GRS 485 ISO	Greisinger		
Messdatenerfassung	Software EBS 9M v5.02	Greisinger		
Waage	AT 250	Mettler	0...200 g	1*10 ⁻⁵ g
	PM 6100	Mettler	0...4100 g	0,1 g

Das Membranmodul ist in Abb. 3-5 abgebildet. Es besteht aus einem Ober- (1) und einem Unterteil (2), in das eine Sinterplatte (3) zur Stabilisierung der Membran (4) eingelegt ist. Das Membranmodul wird mittels einer Spannschraube zwischen zwei Platten zusammengepresst, wodurch die Membran gegen das Gehäuse und die beiden Dichtungen gepresst und das Membranmodul abgedichtet wird.



Abb. 4-6: Membranmodul der Ultrafiltrationsapparatur; 1: Gehäuseoberteil, 2: Gehäuseunterteil, 3: Sinterplatte, 4: Membran, 5: Permeatventil, 6: Retentatanschluß, 7: Ventil für die Probenentnahme im Feed.

4.2.2 Experimentelles Vorgehen

Zur Regeneration vor einem Versuch wird die Membran für 12 Stunden in eine 1:1 Lösung aus Isopropanol/Wasser eingelegt und geschüttelt. Vor Versuchsbeginn wird die Membran in destilliertem Wasser gereinigt. Das Wasser wird zweimal nach je 30 Minuten gewechselt.

Nachdem der Versuch beendet ist, wird die Membran zunächst mit destilliertem Wasser abgespült, um an der Oberfläche zurückgehaltene Stoffe zu entfernen. Anschließend wird die Membran wiederum in destilliertem Wasser eingeweicht. Dieses Wasser wird ebenfalls zweimal nach jeweils 30 Minuten gewechselt.

Die benötigte Wirkstoff- und die Tensidmasse werden nacheinander in das gleiche Wägeschiffchen eingewogen. Der Inhalt des Wägeschiffchens mit destilliertem Wasser wird in einen Messkolben überführt und die Gesamtmasse im Kolben auf 1000g mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Anschließend wird die Lösung für 10 Minuten mit einem Magnetrührer bei hoher Drehzahl gerührt bevor sie für 90 Minuten bei 30°C in ein Ultraschallbad gestellt wird.

Mindestens 12 Stunden vor der Filtration wird der Thermoschrank eingeschaltet und die Arbeitstemperatur (hier 30°C) eingestellt. Anschließend wird die zu untersuchende Lösung in den Autoklaven eingefüllt und unter langsamem Rühren in den Gleichgewichtszustand gebracht. Vor dem Beginn der Filtration wird der Rührer abgeschaltet, die Membran wie oben beschrieben gereinigt und in das Membranmodul eingespannt. Anschließend wird das Membranmodul mit dem Autoklaven verbunden und mit zu untersuchender Lösung geflutet. Zur Bestimmung der Retentat- und Permeatmassenströme werden die Probengläser vor dem Versuch gewogen.

Zu Beginn der Versuchs wird in der Versuchapparatur mit Hilfe von Stickstoff eine Druckdifferenz zwischen den beiden Seiten der Membran von 5,6 bar erzeugt. Zum Einstellen der Volumen- bzw. Massenströme wird mit einem Drosselventil retentatseitig eine Tropfengeschwindigkeit von etwa einem Tropfen pro Sekunde eingestellt. Nach jeweils 30 Minuten werden die Probengläser für Permeat und Retentat gewechselt und gewogen. Auf diesem Weg werden die Massenströme von Permeat und Retentat bestimmt und können ggf. justiert werden. Insgesamt werden von Permeat und Retentat je 8 Proben genommen. Nach der 5. und 7. Probe werden zusätzlich Proben des Feed entnommen.

4.2.3 Analyse

Die Versuche zur Membranauswahl und Optimierung der Betriebsparameter wurden mit wässrigen Lösungen des Tensid Triton X-100 durchgeführt und mittels UV/Vis Spektroskopie analysiert. Die Analyse der Versuche zur Vermessung der Verteilung der Parabene wird mittels HPLC durchgeführt, da sich die UV/Vis- Spektren der Parabene und des Triton X-100 überlagern, was besonders im Fall niedriger Wirkstoff- und hoher Tensidkonzentrationen zu großen Fehlern führt.

4.2.3.1 Probenanalyse mittels UV/Vis- Spektroskopie

Zur Bestimmung der Konzentrationen des Tensids wurde ein UV/Vis Spektralphotometer Lambda 650 der Firma Perkin Elmer eingesetzt. Zur Analyse wird eine Wellenlänge von $\lambda = 224 \text{ nm}$ verwendet. Die Vermessung der Proben erfolgt in Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke von 10mm und gegen eine Küvette mit destilliertem Wasser. Auf Grund der hohen Adsorption des Triton X-100 müssen Proben mit hohen Tensidkonzentrationen verdünnt werden, um im Konzentrationsbereich der Kalibrierung bei ausreichend geringer Adsorption zu messen. Für den Konzentrationsbereich von $w = 2,8 \cdot 10^{-5}$ bis $w = 1,59 \cdot 10^{-4}$ ist folgende Kalibrierfunktion gültig [Natarajan 2006]:

$$w\%_{\text{Solute}} = A / 155,69 \quad (4.23)$$

4.2.3.2 Probenanalyse mittels HPLC

Zur Analyse der Proben aus den Experimenten zur Abtrennung der wässrigen von der mizellaren Phase wird eine HPLC der Firma Merck-Hitachi verwendet. Sie besteht aus einem Degasser L7612, zwei HPLC- Pumpen D7100, einem Injektor D7200, einem Säulenofen D7300 und einem Dioden-Array-Detektor (DAD) L4500A. Die Aufzeichnung und Auswertung der Messdaten erfolgt über ein Interface D7000 und die Software D-7000 HPLC System Manager Vers. 4.1 der Firma Merck-Hitachi.

Für die Analyse der Parabene wurden verschiedene HPLC- Methoden verwendet. Für die zwei Wirkstoffe Butyl- und Propylparaben wurde für die Analyse eine isokratische Methode verwendet (Kap. A 3). Für das Ethylparaben kann diese Methode nicht verwendet werden, da System- und Ethylparabenpeak überlappen. Aus diesem Grund wurde für Ethylparaben eine Gradientenmethode entwickelt (Kap. A 2). Unter Verwendung dieser Methoden wurden für

die verschiedenen Parabene Kalibrierungen erstellt. Hierbei ist es nötig, für jede Substanz zwei Kalibrierungen bei zwei verschiedenen Injektionsvolumina zu erstellen, da ein großes Injektionsvolumen benötigt wird, um die geringen Konzentrationen der Parabene zu vermessen, und ein geringes Injektionsvolumen für die Bestimmung des Tensidgehalts. Die Kalibrierfunktionen und die Injektionsmengen der drei Substanzen Ethyl-, Propyl- und Butylparaben und des Tensids Triton X-100 sind in Tab. 4-3 zusammengefasst. Weitere Informationen zur Entwicklung der HPLC Methoden sind in der Studienarbeit von Werner enthalten [Werner 2006].

Tab. 4-3: Kalibrierfunktionen, Injektionsvolumina und HPLC- Methoden für die Analyse der Parabene und Triton X-100

Substanz	Injektionsvolumen	Kalibrierfunktion	HPLC-Methode
Ethylparaben	3 μ l	$w_{EP,3\mu l} = \frac{A_{EP,3\mu l}}{11706909429,83}$	Paraben_grad
	30 μ l	$w_{EP,30\mu l} = \frac{A_{EP,30\mu l}}{126250661341,34}$	
Propylparaben	10 μ l	$w_{PP,10\mu l} = \frac{A_{PP,10\mu l}}{23001354891,26}$	Paraben_isokra
	100 μ l	$w_{PP,100\mu l} = \frac{A_{PP,100\mu l}}{224078192686,59}$	
Butylparaben	10 μ l	$w_{BP,10\mu l} = \frac{A_{BP,10\mu l}}{20770137141,12}$	Paraben_isokra
	100 μ l	$w_{BP,100\mu l} = \frac{A_{BP,100\mu l}}{205455616960,79}$	
Triton X-100	3 μ l	$w_{TX,3\mu l} = \frac{A_{TX,3\mu l}}{2636849754,35}$	Paraben_grad
	30 μ l	$w_{TX,30\mu l} = \frac{A_{TX,30\mu l}}{24270853310,91}$	
	10 μ l	$w_{EP,3\mu l} = \frac{A_{TX,10\mu l}}{4877969660,27}$	Paraben_isokra
	100 μ l	$w_{TX,100\mu l} = \frac{A_{TX,100\mu l}}{37114071719,31}$	

4.2.4 Berechnung der Verteilungskoeffizienten

Wie bereits in Kap. 3.2.1 beschrieben, ist der Verteilungskoeffizient wie in Gl. (3.4) angegeben definiert. Für das System Mizellen/Wasser gilt:

$$\log K_i^{MW} = \frac{x_i^M}{x_i^W} \quad (4.24)$$

Der Molenbruch des Solutes in der wässrigen Phase x_i^W kann unter Berücksichtigung von $w_{H_2O}^W = 1 - w_i^W - w_T^W$ aus den gemessenen Massenbrüchen berechnet werden:

$$x_i^W = \frac{\frac{w_i^W}{M_i}}{\frac{w_i^W}{M_i} + \frac{w_T^W}{M_T} + \frac{1 - w_i^W - w_T^W}{M_{H_2O}}} \quad (4.25)$$

Umschreiben der Gl. (4.25) ergibt:

$$x_i^W = \frac{w_i^W M_T M_{H_2O}}{w_i^W M_T M_{H_2O} + w_T^W M_i M_{H_2O} + (1 - w_i^W - w_T^W) M_i M_T} \quad (4.26)$$

In der mizellaren Phase ist der Molenbruch des Solutes x_i^M unter Verwendung der Massenbrüche folgendermaßen definiert:

$$x_i^M = \frac{\frac{w_i^M}{M_i}}{\frac{w_i^M}{M_i} + \frac{w_T^M}{M_T}} \quad (4.27)$$

Beide Massenbrüche in Gl. (4.27) sind nicht bekannt. Unter der Annahme, dass kein Wasser in der mizellaren Phase vorhanden ist, gilt:

$$w_T^M = 1 - w_i^M \quad (4.28)$$

Das Einsetzen von Gl. (4.28) in Gl. (4.27) ergibt eine Definition des Molenbruches des Solutes x_i^M in der mizellaren Phase, in der nur der Massenbruch des Solutes w_i^M in dieser Phase unbekannt ist.

$$x_i^M = \frac{\frac{w_i^M}{M_i}}{\frac{w_i^M}{M_i} + \frac{1 - w_i^M}{M_T}} \quad (4.29)$$

Gl. (4.29) kann wie folgt umgeformt und vereinfacht werden:

$$x_i^M = \frac{w_i^M M_T}{w_i^M M_T + (1 - w_i^M) M_i} \quad (4.30)$$

Der Massenbruch des Solutes w_i^M in der mizellaren Phase ist definiert als

$$w_i^M = \frac{m_i^M}{m_i^M + m_T^M} \quad (4.31)$$

und kann unter Verwendung der Massen- bzw. Komponentenbilanzen

$$m_{ges} = m^F = m_i^F + m_T^F + m_{H_2O}^F \quad (4.32)$$

$$m_i^F = m_i^M + m_i^W \quad (4.33)$$

$$m_T^F = m_T^M + m_T^W \quad (4.34)$$

$$m_{H_2O}^F = m_{H_2O}^M + m_{H_2O}^W \quad (4.35)$$

folgendermaßen umgeformt werden:

$$w_i^M = \frac{m_i^F - m_i^W}{m_i^F - m_i^W + m_T^F - m_T^W} \quad (4.36)$$

Die Einführung der Massenbrüche führt zu:

$$w_i^M = \frac{w_i^F m^F - w_i^W m^W}{w_i^F m^F - w_i^W m^W + w_T^F m^F - w_T^W m^W} \quad (4.37)$$

In diese Gleichung ist nur die Gesamtmasse der wässrigen Phase m^W unbekannt. Unter der Annahme, dass kein Wasser in der mizellaren Phase enthalten ist, gilt

$$m_{H_2O}^F = m_{H_2O}^W, \quad (4.38)$$

so dass die Masse der wässrigen Phase wie folgt berechnet wird:

$$m^W = \frac{m_{H_2O}^W}{w_{H_2O}^W} = \frac{m_{H_2O}^F}{w_{H_2O}^W} = \frac{w_{H_2O}^F m^F}{w_{H_2O}^W} \quad (4.39)$$

Wird Gl (4.39) in Gl. (4.37) eingesetzt ergibt sich:

$$w_i^M = \frac{w_i^F m^F - w_i^W \frac{w_{H_2O}^F m^F}{w_{H_2O}^W}}{w_i^F m^F - w_i^W \frac{w_{H_2O}^F m^F}{w_{H_2O}^W} + w_T^F m^F - w_T^W \frac{w_{H_2O}^F m^F}{w_{H_2O}^W}} \quad (4.40)$$

Werden die Massenbrüche des Wassers im Feed durch

$$w_{H_2O}^F = 1 - w_i^F - w_T^F \quad (4.41)$$

und in der wässrigen Phase durch

$$w_{H_2O}^W = 1 - w_i^W - w_T^W \quad (4.42)$$

ersetzt und die Feedmasse gekürzt, dann kann Gl. (4.40) vereinfacht werden:

$$w_i^M = \frac{w_i^F (1 - w_T^W) - w_i^W (1 - w_T^F)}{w_i^F - w_i^W + w_T^F - w_T^W} \quad (4.43)$$

Wird das Ergebnis von Gl. (4.43) in Gl. (4.30) eingesetzt, kann der Molenbruch des Sutes in der mizellaren Phase x_i^M und damit der Verteilungskoeffizient berechnet werden.

4.2.5 Fehlerrechnung

Ausgangspunkt für die Fehlerrechnung der mittels Ultrafiltration gemessenen Verteilungskoeffizienten ist die Definition des Verteilungskoeffizienten (Gl. (3.4), Kap. 3.2.1). Der Fehler $\Delta \log K^{MW}$ der Verteilungskoeffizienten ergibt sich aus der Fehlerfortpflanzung nach Gauß:

$$\Delta \log K^{MW} = \sqrt{\left(\frac{\partial \log K^{MW}}{\partial x_i^W} \right)^2 (\Delta x_i^W)^2 + \left(\frac{\partial \log K^{MW}}{\partial x_i^M} \right)^2 (\Delta x_i^M)^2} \quad (4.44)$$

Die Ableitung von Gl. (4.24) nach den Molenbrüchen des Sutes in der wässrigen Phase und in den Mizellen führt zu:

$$\Delta \log K^{MW} = \sqrt{\left(\frac{1}{2,3 x_i^W} \right)^2 (\Delta x_i^W)^2 + \left(\frac{1}{2,3 x_i^M} \right)^2 (\Delta x_i^M)^2} \quad (4.45)$$

In Gl. (4.44) sind die Fehler der Molenbrüche des Sutes in der wässrigen Phase Δx_i^W und in den Mizellen Δx_i^M unbekannt. Im Folgenden wird zunächst auf die Berechnung des Fehlers

in der wässrigen Phase eingegangen. Der Molenbruch des Solutes in dieser Phase kann unter Verwendung von Gl. (4.26) aus den gemessenen Werten berechnet werden. Die Unsicherheit dieses Molenbruches hängt von den Massenbrüchen des Solutes w_i^w und des Tensids w_T^w ab:

$$\Delta x_i^w = \sqrt{\left(\frac{\partial x_i^w}{\partial w_i^w}\right)^2 (\Delta w_i^w)^2 + \left(\frac{\partial x_i^w}{\partial w_T^w}\right)^2 (\Delta w_T^w)^2} \quad (4.46)$$

Da diese beiden Massenbrüche experimentell bestimmt werden, können ihre Unsicherheiten Δw_i^w und Δw_T^w aus der Kalibrierung abgeleitet werden. Für beide Massenbrüche gilt:

$$w_j = \frac{A_j}{b_j} \quad (4.47)$$

wobei A_j die Peakfläche der Komponente j ist und b_j die Steigung der Geradengleichung. Die Fehler der Massenbrüche ergeben sich aus der Kalibrierung:

$$\Delta w_i^w = \sqrt{\left(\frac{\partial w_i^w}{\partial A_i}\right)^2 (\Delta A_i)^2 + \left(\frac{\partial w_i^w}{\partial b_i}\right)^2 (\Delta b_i)^2} \quad (4.48)$$

$$\Delta w_T^w = \sqrt{\left(\frac{\partial w_T^w}{\partial A_T}\right)^2 (\Delta A_T)^2 + \left(\frac{\partial w_T^w}{\partial b_T}\right)^2 (\Delta b_T)^2} \quad (4.49)$$

Die Unsicherheit der Peakfläche ΔA wird mit 0,1 % angenommen, zur Ermittlung der Unsicherheit der Steigung Δb wird die Standardabweichung von b berechnet.

Die in Gl. (4.46) zur Bestimmung des Fehlers benötigten Ableitungen des Molenbruches des Solutes in der wässrigen Phase x_i^w nach den Massenbrüchen w_i^w und w_T^w ergeben sich zu:

$$\frac{\partial x_i^w}{\partial w_i^w} = \frac{M_T M_{H_2O}}{\left[w_i^w M_T M_{H_2O} + w_T^w M_i M_{H_2O} + (1 - w_i^w - w_T^w) M_i M_T \right]} - \frac{(w_i^w M_T M_{H_2O})(M_i M_{H_2O} - M_i M_T)}{\left[w_i^w M_T M_{H_2O} + w_T^w M_i M_{H_2O} + (1 - w_i^w - w_T^w) M_i M_T \right]^2} \quad (4.50)$$

$$\frac{\partial x_i^w}{\partial w_T^w} = \frac{(w_i^w M_T M_{H_2O})(M_i M_T - M_i M_{H_2O})}{\left[w_i^w M_T M_{H_2O} + w_T^w M_i M_{H_2O} + (1 - w_i^w - w_T^w) M_i M_T \right]^2} \quad (4.51)$$

Unter Verwendung von Gl. (4.47) bis Gl. (4.51) kann somit der Fehler Δx_i^w des Molenbruches des Solutes in der wässrigen Phase berechnet werden.

Der Molenbruch des Solutes in den Mizellen x_i^M ergibt sich aus Gl. (4.30) und ist ausschließlich vom Massenbruch des Solutes in den Mizellen w_i^M abhängig. Auch in diesem Fall ergibt sich sein Fehler aus:

$$\Delta x_i^M = \sqrt{\left(\frac{\partial x_i^M}{\partial w_i^M}\right)^2 (\Delta w_i^M)^2} \quad (4.52)$$

Die Ableitung von Gl. (4.30) nach dem Massenbruch des Solutes w_i^M ergibt:

$$\frac{\partial x_i^M}{\partial w_i^M} = \frac{M_T(w_i^M M_T + (1 - w_i^M)M_i) - w_i^M M_T(M_T - M_i)}{w_i^M M_T + (1 - w_i^M)M_i} \quad (4.53)$$

Der Ausgangspunkt für die Bestimmung der Unsicherheit des Massenbruches des Solutes in den Mizellen ist Gl. (4.43). Der Fehler des Massenbruches ergibt sich gemäß der Fehlerfortpflanzung nach Gauß aus:

$$\Delta w_i^M = \sqrt{\left(\frac{\partial w_i^M}{\partial w_i^F}\right)^2 (\Delta w_i^F)^2 + \left(\frac{\partial w_i^M}{\partial w_T^F}\right)^2 (\Delta w_T^F)^2 + \left(\frac{\partial w_i^M}{\partial w_i^W}\right)^2 (\Delta w_i^W)^2 + \left(\frac{\partial w_i^M}{\partial w_T^W}\right)^2 (\Delta w_T^W)^2} \quad (4.54)$$

Die Unsicherheiten der Massenbrüche des Solutes Δw_i^F und des Tensids Δw_T^F im Feed werden durch die Wäagegenauigkeit bei der Einwaage bestimmt. Die Unsicherheiten der beiden gemessenen Massenbrüche des Solutes Δw_i^W und des Tensids Δw_T^W wurden bereits zur Bestimmung der Unsicherheit in der wässrigen Phase benötigt und aus den Kalibrierungen berechnet. Die Fehler der Massenbrüche des Solutes Δw_i^F und des Tensids Δw_T^F im Feed können aus der Definition des Massenbruches und der möglichen Einwaagegenauigkeit bestimmt werden. Für den Massenbruch des Solutes ergibt sich der Fehler aus:

$$\Delta w_i^F = \sqrt{\left(\frac{\partial w_i^F}{\partial m_i^F}\right)^2 (\Delta m_i^F)^2 + \left(\frac{\partial w_i^F}{\partial m_T^F}\right)^2 (\Delta m_T^F)^2 + \left(\frac{\partial w_i^F}{\partial m_{H_2O}^F}\right)^2 (\Delta m_{H_2O}^F)^2} \quad (4.55)$$

Die Einwaage des Solutes und des Tensides erfolgt mit einer Genauigkeit von $\Delta m_i^F = \Delta m_T^F = 1 \cdot 10^{-5} \text{ g}$ (vgl. Tab. 4-2). Auf Grund der großen Masse des Wasser beträgt die Einwaagegenauigkeit in diesem Fall $\Delta m_{H_2O}^F = 0,1 \text{ g}$ (vgl. Tab. 4-2). Die Bestimmung der Fehler der Massenbrüche des Tensids und des Wassers im Feed erfolgen analog zur Bestimmung des Fehlers des Solutes.

Die in Gl. (4.54) benötigten partiellen Ableitungen des Massenbruchs w_i^M ergeben sich zu

$$\frac{\partial w_i^M}{\partial w_i^F} = \frac{(1 - w_T^W)(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W) - (w_i^F(1 - w_T^W) - w_i^W(1 - w_T^F))}{(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W)^2} \quad (4.56)$$

$$\frac{\partial w_i^M}{\partial w_T^F} = \frac{w_i^W(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W) - (w_i^F(1 - w_T^W) - w_i^W(1 - w_T^F))}{(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W)^2} \quad (4.57)$$

$$\frac{\partial w_i^M}{\partial w_i^W} = \frac{(w_T^F - 1)(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W) - (w_i^F(1 - w_T^W) - w_i^W(1 - w_T^F))}{(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W)^2} \quad (4.58)$$

$$\frac{\partial w_i^M}{\partial w_T^W} = \frac{(-w_i^F)(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W) - (w_i^F(1 - w_T^W) - w_i^W(1 - w_T^F))}{(w_i^F - w_T^F + w_i^W - w_T^W)^2} \quad (4.59)$$

so dass die Unsicherheit des Molenbruchs des Solutes in der mizellaren Phase x_i^M und damit der Fehler der vermessenen Verteilungskoeffizienten $\Delta \log K^{MW}$ berechnet werden kann. Dabei ergeben sich Fehler zwischen $\Delta \log K^{MW} = 0,002$ bis $\Delta \log K^{MW} = 0,067$ log-Einheiten. Die einzelnen Fehler der gemessenen Werte sind in Kap. 5.4.2 angegeben. Für die Mittelwerte der Verteilungskoeffizienten wird als Schwankungsbreite die Standardabweichung σ angegeben, die wie folgt berechnet wird:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\log K^{MW} - \log \bar{K}^{MW})^2}{(n-1)}} \quad (4.60)$$

Hierbei gibt n die Anzahl der Messwerte an.

5 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Ziel der Arbeit ist die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten verschiedener Substanzen, insbesondere von Wirkstoffen, in komplexen biologischen Systemen. In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendbarkeit des COSMO-RS Modells für die Vorhersage der Verteilung einer Substanz zwischen einer hydrophoben und einer hydrophilen Phase untersucht und verschiedene Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der Modellierung diskutiert. Dabei soll ein Vorgehen gefunden werden, mit dem sich Verteilungskoeffizienten in kolloidalen Lösungen modellieren lassen. Zur Untersuchung der Einflussfaktoren werden die Verteilungskoeffizienten von Substanzen folgender homologer Reihen modelliert: Solute mit einer funktionellen Gruppe und multifunktionale Solutemoleküle, zu denen auch pharmazeutisch aktive Substanzen gehören.

Im ersten Teil wird das Modellierungsvorgehen für die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten anhand des bekannten und gut untersuchten System n-Oktanol/Wasser vorgestellt und validiert. Hierbei werden die Einflüsse der Zusammensetzung der zwei koexistierenden flüssigen Phasen dieses Systems sowie die Berücksichtigung von Konformeren der Lösungsmittel- und Solutemoleküle auf die Vorhersage des Phasenverhaltens und der Verteilungskoeffizienten untersucht und diskutiert und auf die Berechnung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten in Gegenwart von Elektrolyten eingegangen.

Im zweiten Teil wird dieses Vorgehen auf die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten in mizellaren Lösungen mit ionischen und nichtionischen Tensiden übertragen. In diesem Fall wird die Abhängigkeit der Vorhersagegenauigkeit von den Konformeren der Solute- und Tensidkonformer sowie von der Größe der Mizellen in diesem System untersucht.

Zum Abschluss werden experimentelle Ergebnisse der Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten präsentiert.

5.1 Entwicklung eines Modellierungsvorgehens für K^{OW}

Mit dem n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizient (K^{OW}) wird die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Phasen, einer n-oktanol- und einer wasserreichen Phase, die sich im Gleichgewicht befinden, beschrieben. Experimentell wird der K^{OW} -Wert standardmäßig bei

einer Temperatur von 25°C gemessen. Wie in Kap. 3.2.1 beschrieben, können Verteilungskoeffizienten unter Verwendung der Phasengleichgewichtsbeziehung für flüssig-flüssig- Phasengleichgewichte mit Hilfe von Grenzaktivitätskoeffizienten ausgedrückt werden (vgl. Gl. (3.4)). Voraussetzung für die Vorhersage der Grenzaktivitätskoeffizienten ist somit die genaue Beschreibung des Phasenverhaltens des n-Oktanol/Wasser- Systems, genauer der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke, mit dem COSMO-RS Modell. Wie bereits von Jork [Jork 2006], Spuhl [Spuhl 2006] und Buggert [Buggert 2003] gezeigt wurde, hängt die Genauigkeit der Vorhersage des Phasenverhaltens eines Gemisches mit dem COSMO-RS Modell von den verwendeten Konformeren der Gemischkomponenten ab. Die Grundlage der Vorhersage von Verteilungskoeffizienten ist somit die geeignete Wahl der Konformere der Systemkomponenten und der Phasenzusammensetzung der koexistierenden flüssigen Phasen.

5.1.1 Modellierung der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke

Das System n-Oktanol/Wasser ist experimentell gut untersucht, so dass verschiedene experimentelle Daten für die Zusammensetzung der zwei koexistierenden Phasen aus der Literatur bekannt sind. In der vorliegenden Arbeit wurden hierzu die Daten von Dallas und Carr [Dallas 1992], Dearden und Bresnen [Dearden 1988] und Hefter [1984] verwendet. Diese Daten enthalten die Zusammensetzungen der beiden Phasen bei einer Temperatur von 25°C. Im Gegensatz dazu resultieren die von Sörensen und Arlt [Sörensen 1979] angegebenen Daten aus einer Anpassung an experimentelle Daten verschiedener Autoren. Eine Übersicht über die Zusammensetzungen der beiden koexistierenden Phasen im System n-Oktanol/Wasser bei $T = 25^{\circ}\text{C}$ gibt Tab. 5-1.

Wie oben beschrieben, ist die Modellierung des Phasenverhaltens des n-Oktanol/Wasser- Systems mit COSMO-RS eine Voraussetzung für die erfolgreiche Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten. Aus diesem Grund wird zunächst die n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke mit COSMO-RS in Abhängigkeit von der Temperatur modelliert und der Einfluss verschiedener Lösungsmittelkonformere auf die Berechnung untersucht. Von den zwei Lösungsmitteln ist nur das n-Oktanol in der Lage Konformere auszubilden. Für n-Oktanol wurden 12 Konformere ermittelt und die Mischungslücke, sowohl für eine gewichtete Mischung dieser 12 Konformere als auch für die 12 einzelnen Konformere, berechnet. Das Ergebnis der gewichteten Mischung bei $T = 25^{\circ}\text{C}$ ist in Tab. 5-1 enthalten.

Tab. 5-1: Zusammensetzungen der zwei koexistierenden Phasen im System n-Oktanol/Wasser bei $T = 25^\circ\text{C}$.

Quelle	n-oktanolreiche Phase		wässrige Phase	
	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}
Dallas & Carr [Dallas 1992]	0,711	0,289	0,0000932	0,9999068
Dearden & Bresnen [Dearden 1988]	0,717	0,283	0,000119	0,999881
Hefter [Hefter 1984]	0,739	0,261	0,00007	0,99993
Sörensen & Arlt [Sörensen 1979]	0,793	0,207	0,00007	0,99993
COSMO-RS (12 n-Oktanolkonformere)	0,707	0,293	0,000072	0,999928

In der n-oktanolreichen Phase (Abb. 5-1, links) zeigt sich der Einfluss einzelner Konformere besonders stark bei niedrigen Temperaturen, bei denen der Wasseranteil in der n-oktanolreichen Phase um bis zu 12 mol% zu groß vorhergesagt wird. In der wasserreichen Phase (Abb. 5-1, rechts) ist der Einfluss der einzelnen Konformere zwar ebenfalls erkennbar, kann aber wegen der sehr geringen Abweichungen zwischen den einzelnen Konformeren und der sehr geringen n-Oktanolkonzentration in dieser Phase vernachlässigt werden. Insgesamt ist zu erkennen, dass durch die Verwendung der gewichteten Konformermischung die experimentellen Daten in beiden Phasen gut beschrieben werden. Ausnahmen sind die Daten von Sörensen und Arlt [Sörensen 1979] bei niedrigen Temperaturen, die aus einer Anpassung an verschiedene experimentelle Daten resultieren, sowie die Daten von Dearden und Bresnen [Dearden 1988] bei höheren Temperaturen.

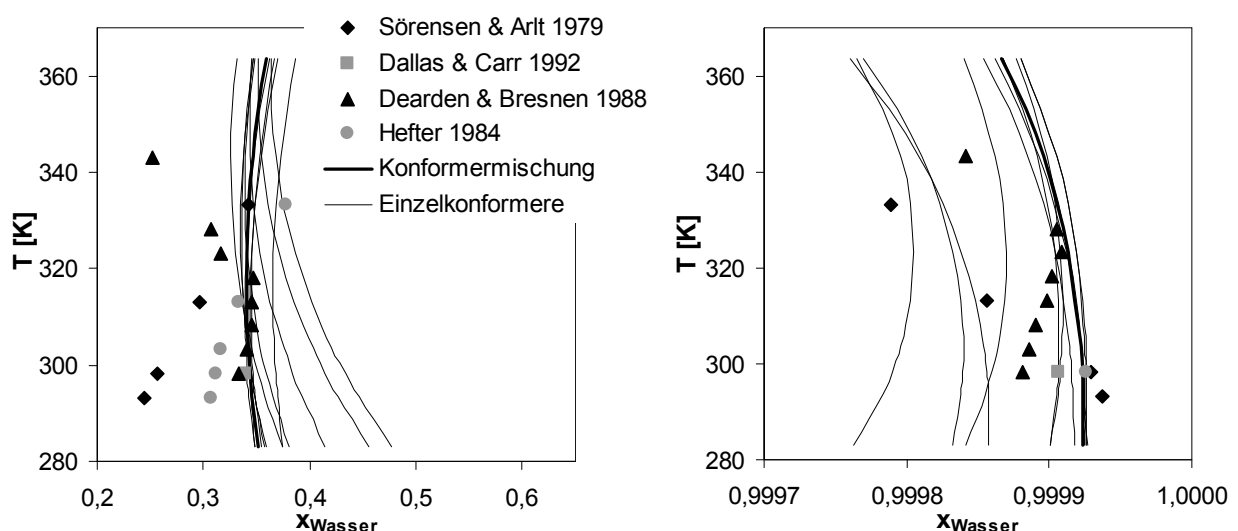


Abb. 5-1: Flüssig-flüssig – Phasengleichgewicht des Systems n-Oktanol/Wasser: Vorhersage für einzelne n-Oktanolkonformere und die gewichtete Mischung, links oktanolreiche Phase, rechts wasserreiche Phase; exp. Daten aus [Sörensen 1979], [Dallas 1992], [Dearden 1988] und [Hefter 1984]; Werte in Tab. A-6.

Im zweiten Schritt wurde die Abhängigkeit der Vorhersage des Phasenverhaltens dieses Systems von verschiedenen gewichteten Konformermischungen untersucht. Dazu wurden die Parameter der Konformeranalyse ($E = 1$; $RMS = 1,5$) variiert und 17 stabile n-Oktanolkonformere identifiziert. Die Ergebnisse der Phasengleichgewichtsberechnung mit der gewichteten Konformermischung dieser 17 Oktanolkonformere und deren Vergleich mit der gewichteten Konformermischung der 12 Konformere sowie mit experimentellen Daten sind in Abb. 5-2 dargestellt. In beiden Phasen ist nur eine sehr geringe Abhängigkeit von der verwendeten gewichteten Konformermischung zu erkennen. In der n-oktanolreichen Phase zeigt sich bei Temperaturen unter 300K kein Unterschied zwischen den verschiedenen Konformermischungen. Erst mit steigender Temperatur ergibt sich eine Differenz in den Vorhersagen von etwa 2 mol% (Abb. 5-2, links). In der wässrigen Phase ist die Differenz bei der Vorhersage so gering, dass sie vernachlässigt werden kann (Abb. 5-2, rechts). In beiden Phasen werden die experimentellen Daten bei der benötigten Temperatur von $T = 25^\circ\text{C}$ durch die beiden verwendeten gewichteten Konformermischungen gut beschrieben.

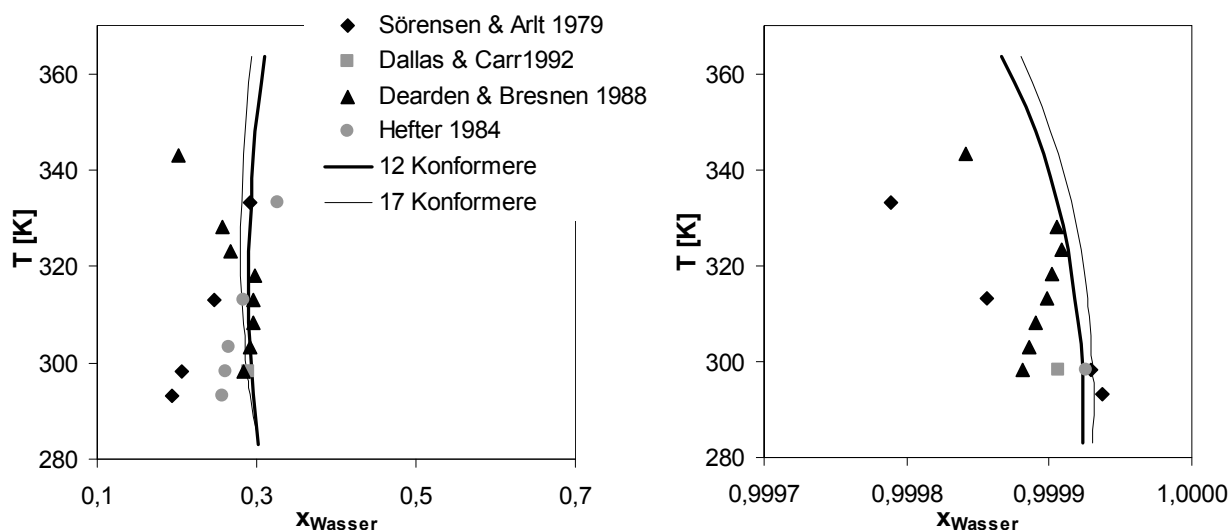


Abb. 5-2: Flüssig-Flüssig – Phasengleichgewicht des Systems n-Oktanol/Wasser: Vorhersage für gewichtete Konformermischungen aus 12 bzw. 17 n-Oktanolkonformeren, links oktanolreiche Phase, rechts wasserreiche Phase; exp. Daten aus [Sørensen 1979], [Dallas 1992], [Dearden 1988] und [Heftner 1984]; Werte in Tab. A-5.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung einzelner Lösungsmittelkonformere einen erheblichen Einfluss auf die Genauigkeit der Vorhersage des Phasenverhaltens zeigt. Im Gegensatz dazu können die Vorhersageunterschiede bei der Verwendung von verschiedenen gewichteten Konformermischungen vernachlässigt werden. Die Berücksichtigung von Konformermischungen bei der Modellierung stellt somit eine

universelle und verlässliche Methode zur Vorhersage von flüssig-flüssig- Phasengleichgewichten mit COSMO-RS dar.

5.1.2 Einfluss der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke auf K^{OW}

Zur Auswahl der geeigneten experimentellen Zusammensetzung der zwei koexistierenden flüssigen Phasen aus Tab. 5-1 wurden n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von 23 Solutemolekülen (fluorierte und chlorierte Methan- und Ethanderivate) mit COSMO-RS vorhergesagt. Die Ergebnisse der Vorhersage sind in Tab. 5-2 und Tab. 5-3 zusammengefasst. Methan und die fluorierten und chlorierten Methanderivate bilden nur ein stabiles Konformer aus. Ethan und die halogenierten Ethanderivate können jeweils drei stabile Konformere ausbilden. Da diese drei Konformere jedoch durch Rotation des gesamten Moleküls um die C-C- Bindungsachse in einander überführt werden können, unterscheiden sie sich nicht in ihren σ -Profilen. Aus diesem Grund wird bei der Modellierung der Verteilungskoeffizienten dieser Solutemoleküle nur eines der stabilen Konformere berücksichtigt. In Abb. 5-3 sind die mittleren relativen Fehler der Vorhersagen (Mittelwert der relativen Fehler aller 23 Solutemoleküle) in Abhängigkeit von der verwendeten Phasenzusammensetzung der n-Oktanol/Wasser- Mischungslücke bei $T = 25^\circ\text{C}$ und der gewichteten Konformermischung dargestellt.

Für die Abhängigkeit des Vorhersageergebnisses von der Zusammensetzung der n-oktanol- bzw. wasserreichen Phase gilt, dass für die sehr ähnlichen Phasenzusammensetzungen nach Dallas und Carr [Dallas 1992], Dearden und Bresnen [Dearden 1988] und Hefter [Hefter 1984], mit ca 30 mol% Wasser in der n-oktanolreichen Phase, sehr ähnliche mittlere relative Fehler ermittelt werden. Den größten Unterschied in der Zusammensetzung zeigen die Mischungslückendaten von Sörensen und Arlt [Sörensen 1979] mit einem Wasseranteil von ca. 20 mol% in der n-oktanolreichen Phase (vgl. Tab. 5-1). Dieser Unterschied führt zu einem größeren mittleren relativen Fehler (ca. 1,5% größer) bei der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten, der maximale absolute Fehler zwischen verschiedenen verwendeten Mischungslücken beträgt 0.06 log-Einheiten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Einfluss der Phasenzusammensetzungen der zwei koexistierenden flüssigen Phasen auf die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten mit maximal 0.06 log-Einheiten wesentlich geringer ist als der experimentelle Fehler, der von Harnisch et al. [Harnisch 1983] mit einer mittleren Standardabweichung von 0,3 log-

Einheiten angegeben wird. Auf Grund des geringsten relativen Fehlers für beide gewichtete Konformermischungen (Tab. 5-2 und Tab. 5-3) wird im Folgenden die experimentelle Zusammensetzung der koexistierenden flüssigen Phasen nach Dallas und Carr [Dallas 1992] bei der Vorhersage der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten verwendet.

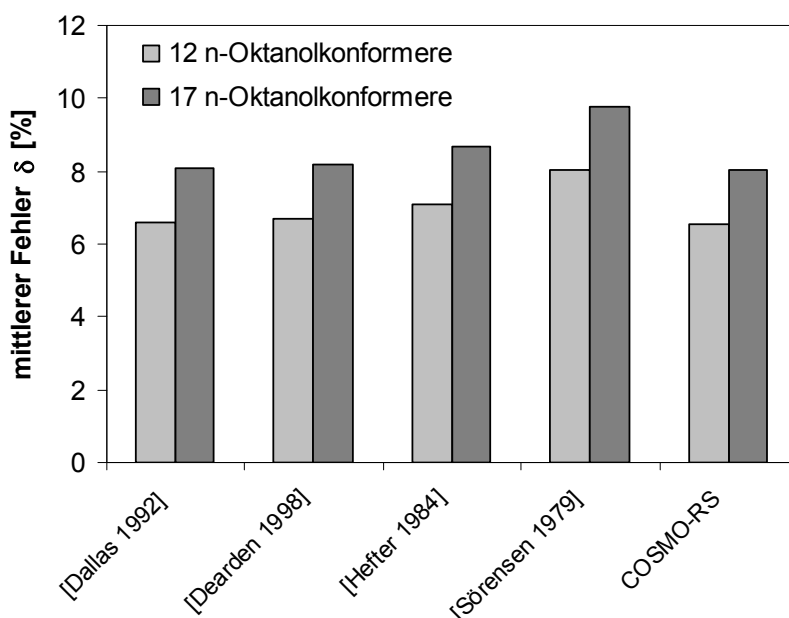


Abb. 5-3: Abhängigkeit der vorhergesagten n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von der verwendeten Zusammensetzung der beiden koexistierenden flüssigen Phasen bei $T = 25^{\circ}\text{C}$; exp. Zusammensetzungen der zwei flüssigen Phasen gemäß Tab. 5-1; Ergebnisse der Solute in Tab. 5-2 und Tab. 5-3.

5.1.3 Einfluss von Lösungsmittelkonformeren auf K^{OW}

Um die Abhängigkeit des n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von verschiedenen n-Oktanolkonformeren zu untersuchen, wurden die Verteilungskoeffizienten der 23 betrachteten Solutemoleküle (Tab. 5-2), unter Verwendung der 12 ermittelten Einzelkonformere des n-Oktanols vorhergesagt. In Abb. 5-4 sind die maximalen absoluten Fehler der Vorhersage in Abhängigkeit von dem verwendeten n-Oktanolkonformere aufgetragen und werden mit dem maximalen absoluten Fehler der gewichteten Konformermischung aus den verwendeten 12 Konformeren verglichen. Die Vorhersageergebnisse sind für jedes Solutemolekül in Abhängigkeit von dem verwendeten Konformer sowie die absoluten und relativen Fehler in Tab. A-7 im Anhang angegeben.

Die Ergebnisse demonstrieren auch hier, dass die Qualität der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten mit dem verwendeten Lösungsmittelkonformer variiert. Der Vergleich mit der gewichteten Konformermischung zeigt, dass die Genauigkeit der

Vorhersage für einzelne Konformere sowohl verbessert (Konformer Oktanol 2) als auch deutlich verschlechtert (Konformere Oktanol 7, Oktanol 9, Oktanol 11) werden kann. Anzumerken ist, dass die Konformere gemäß ihrer Molekülenergie (COSMO-Energie, geben als $\Delta E = E_{\text{Konf } i} - E_{\text{min}}$) geordnet sind. Vor diesem Hintergrund ist aus Abb. 5-4 ersichtlich, dass mit steigender Molekülenergie kein Trend für die Qualität der Vorhersage ableitbar ist. Die Verteilungskoeffizienten einzelner Konformere mit niedriger Molekülenergie ((Oktanol 3 und Oktanol 4) werden hierbei mit einem Fehler vorhergesagt, der größer ist als der experimentelle Fehler, während Konformere mit hoher Molekülenergie (Oktanol 12) Vorhersagen mit einem Fehler ermöglichen, der im Bereich der gewichteten Konformermischung liegt.

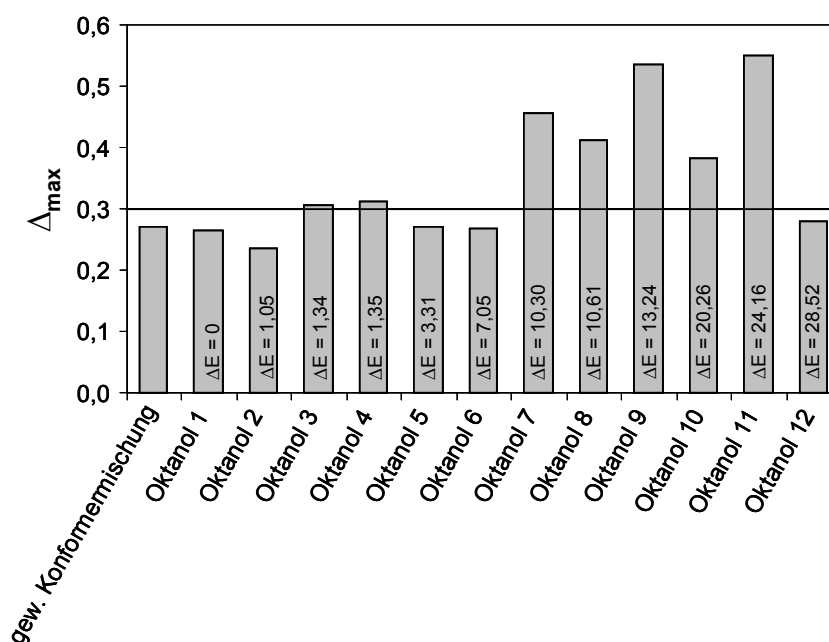


Abb. 5-4: maximaler absoluter Fehler n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten der 23 in Tab. 5-2 enthaltenen Solutemoleküle in Abhängigkeit von den verwendeten n-Oktanolkonformeren, $\Delta E = E_{\text{Konf } i} - E_{\text{min}}$ [kJ/mol]; Linie: mittlere Standardabweichung der exp. Ergebnisse nach [Harnisch 1983]; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; $\Delta_{\text{max}} = |\log K_{\text{exp}}^{\text{ow}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{ow}}|$; Daten in Tab. A-7.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nur die Verwendung einer gewichteten Konformermischung eine zuverlässige Vorhersage von Verteilungskoeffizienten ermöglicht. Zwar ist es möglich einzelne Konformere zu identifizieren, die eine genauere Vorhersage als mit einer gewichteten Konformermischung ermöglichen, allerdings nur wenn bereits experimentelle Daten existieren.

Tab. 5-2: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten in Abhängigkeit von der verwendeten Zusammensetzung der zwei flüssigen Phasen bei T = 25 °C und einer gewichteten Konformermischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; exp. Daten aus [Maaßen 1995] und [Sangster 1997]; $\delta=100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	exp log K ^{ow}	Phasenzusammensetzung nach								
		[Dallas 1992]	[Dearden 1988]	Hefter [1984]		[Sørensen 1979]		COSMO-RS		
		log K ^{ow}	δ / %	log K ^{ow}	δ / %	log K ^{ow}	δ / %	log K ^{ow}	δ / %	
Methan	1,89	1,86	1,69	1,86	1,59	1,87	1,06	1,89	1,86	1,75
Chlormethan	1,73	1,72	0,69	1,72	0,58	1,73	0,00	1,75	1,72	0,75
Dichlormethan	2,05	2,15	4,88	2,15	4,98	2,17	5,61	2,19	2,15	4,78
Trichlormethan	2,76	2,99	8,26	2,99	8,37	3,01	8,95	3,04	2,99	8,19
Tetrachlormethan	3,55	3,77	6,06	3,77	6,14	3,79	6,62	3,82	3,76	6,00
Difluormethan	1,03	1,26	22,04	1,26	22,23	1,27	23,11	1,29	1,26	21,94
Trifluormethan	1,47	1,64	11,77	1,65	11,97	1,66	12,72	1,68	1,64	11,63
Tetrafluormethan	2,19	2,23	1,96	2,24	2,06	2,25	2,60	2,27	2,23	1,92
Chlordifluormethan	1,91	2,11	10,63	2,12	10,79	2,13	11,47	2,16	2,11	10,52
Chlortrifluormethan	2,51	2,70	7,37	2,70	7,45	2,71	7,97	2,74	2,69	7,29
Dichlordifluormethan	2,88	3,10	6,08	3,06	6,18	3,07	6,67	3,10	3,05	6,04
Trichlorfluormethan	3,24	3,45	6,36	3,45	6,42	3,46	6,91	3,50	3,44	6,30
Ethan	2,49	2,46	1,21	2,46	1,12	2,47	0,64	2,50	2,50	1,25
Chlorethan	2,08	2,25	8,13	2,25	8,22	2,26	8,80	2,29	2,25	8,08
1,1-Dichlorethan	2,56	2,64	3,09	2,64	3,20	2,66	3,71	2,68	2,64	3,01
1,2-Dichlorethan	2,25	2,51	11,38	2,51	11,51	2,52	12,10	2,55	2,51	11,33
1,1,1-Trichlorethan	3,27	3,34	1,99	3,34	2,08	3,35	2,54	3,39	3,33	1,93
1,1-Difluorethan	1,52	1,79	17,76	1,79	17,90	1,80	18,55	1,82	1,79	17,70
1,1,1,2-Tetrafluorethan	1,88	1,99	6,01	2,00	6,17	2,01	6,81	2,03	1,99	5,90
Pentafluorethan	2,28	2,39	4,65	2,39	4,78	2,40	5,40	2,43	2,38	4,56
1-Chlor-1,1-difluorethan	2,46	2,54	3,37	2,55	3,50	2,56	4,02	2,59	2,54	3,33
1,1,2-Trichlor-trifluorethan	4,10	3,92	4,46	3,92	4,39	3,94	3,95	3,97	3,92	4,51
Ethen	1,97	2,00	1,73	2,00	1,83	2,02	2,34	2,04	2,00	1,62
mittlerer relativer Fehler			6,59		6,67		7,07		8,02	6,54

Tab. 5-3: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten in Abhängigkeit von der verwendeten Zusammensetzung der zwei flüssigen Phasen bei T = 25 °C und einer gewichteten Konformermischung aus 17 n-Oktanolkonformeren; exp. Daten aus [Maaßen 1995] und [Sangster 1997]; $\delta=100 |\log K_{owexp} - \log K_{owCOSMO-RS}| / \log K_{owexp}$.

Solute	exp $\log K^{ow}$	Phasenzusammensetzung nach							
		[Dallas 1992]	[Dearden 1988]	Hefter [1984]	[Sørensen 1979]	COSMO-RS			
		$\log K^{ow}$	$\delta / \%$	$\log K^{ow}$	$\delta / \%$	$\log K^{ow}$	$\delta / \%$	$\log K^{ow}$	$\delta / \%$
Methan	1,89	1,87	1,06	1,87	1,01	1,88	0,48	1,90	0,58
Chlormethan	1,73	1,75	0,87	1,75	0,98	1,76	1,56	1,78	2,77
Dichlormethan	2,05	2,21	7,66	2,21	7,81	2,22	8,44	2,25	9,85
Trichlormethan	2,76	3,05	10,65	3,06	10,76	3,07	11,38	3,11	12,65
Tetrachlormethan	3,55	3,80	6,96	3,80	7,04	3,82	7,55	3,85	8,51
Difluormethan	1,03	1,30	25,73	1,30	25,92	1,31	26,80	1,33	28,74
Trifluormethan	1,47	1,70	15,44	1,70	15,65	1,72	16,46	1,74	18,23
Tetrafluormethan	2,19	2,25	2,74	2,25	2,83	2,26	3,38	2,29	4,48
Chlordifluormethan	1,91	2,17	13,77	2,18	13,93	2,19	14,61	2,22	16,18
Chlortrifluormethan	2,51	2,72	8,17	2,72	8,29	2,73	8,81	2,76	9,88
Dichlordifluormethan	2,88	3,10	6,91	3,08	7,01	3,10	7,54	3,13	8,54
Trichlorfluormethan	3,24	3,47	7,22	3,48	7,32	3,49	7,81	3,53	8,80
Ethan	2,49	2,48	0,56	2,48	0,48	2,49	0,04	2,52	1,00
Chlorethan	2,08	2,28	9,52	2,28	9,66	2,29	10,24	2,32	11,39
1,1-Dichlorethan	2,56	2,69	4,92	2,69	5,04	2,70	5,63	2,73	6,76
1,2-Dichlorethan	2,25	2,55	13,51	2,56	13,64	2,57	14,27	2,60	15,51
1,1,1-Trichlorethan	3,27	3,38	3,21	3,38	3,30	3,39	3,79	3,43	4,77
1,1-Difluorethan	1,52	1,82	19,93	1,83	20,07	1,84	20,79	1,86	22,24
1,1,1,2-Tetrafluorethan	1,88	2,05	8,99	2,05	9,15	2,07	9,84	2,09	11,33
Pentafluorethan	2,28	2,45	7,50	2,45	7,63	2,47	8,29	2,50	9,69
1-Chlor-1,1-difluorethan	2,46	2,58	4,84	2,58	4,92	2,60	5,49	2,62	6,63
1,1,2-Trichlor-trifluorethan	4,10	3,95	3,63	3,95	3,56	3,97	3,12	4,01	2,27
Ethen	1,97	2,02	2,54	2,02	2,64	2,03	3,20	2,05	4,26
mittlerer relativer Fehler		8,10		8,20		8,67		9,79	8,04

Bei der Konformeranalyse werden die Molekülstrukturen gemäß der verwendeten Parameter geclustert, d.h. gemäß der verwendeten Parameter in Gruppen zusammengefasst und ein für diese Gruppe repräsentatives Konformer ermittelt. Die Auswahl der verwendeten Parameter hat somit einen direkten Einfluss auf die Anzahl der gefundenen Konformere eines Moleküls und damit auf die zur Vorhersage der Verteilungskoeffizienten verwendeten gewichteten Konformermischungen. Aus diesem Grund wurden die n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten der 23 betrachteten Solutemoleküle unter Verwendung verschiedener Konformermischungen aus 12 bzw. 17 n-Oktanolkonformeren (vgl. Kap. 5.1.1) berechnet. In Abb. 5-5 sind die berechneten Ergebnisse über den experimentellen Verteilungskoeffizienten aufgetragen und in Tab. 5-2 und Tab. 5-3 zusammengestellt.

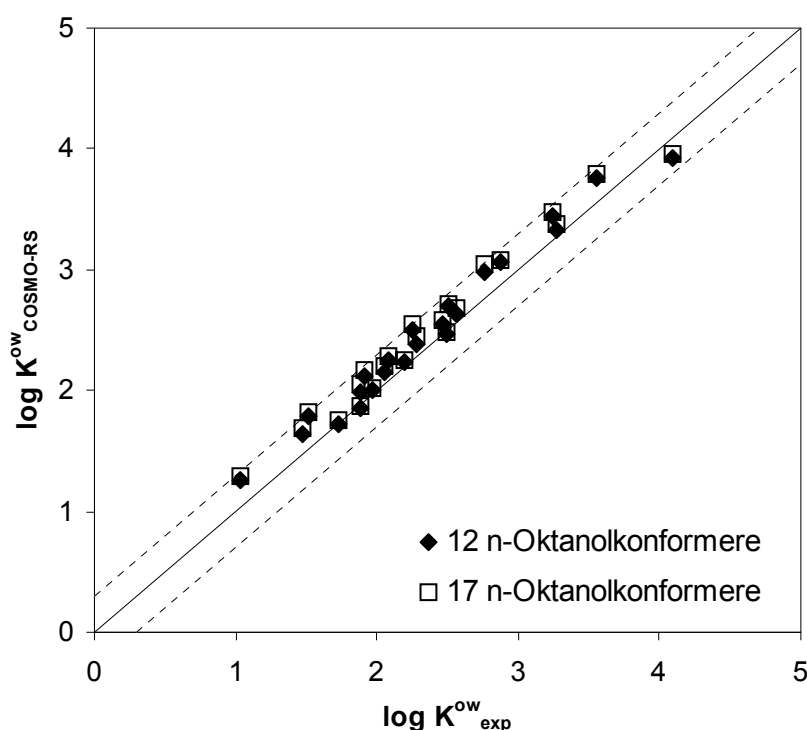


Abb. 5-5: Einfluss verschiedener gewichteter n-Oktanolkonformermischungen auf die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten bei $T = 25^\circ\text{C}$; Phasenzusammensetzung nach Dallas und Carr [Dallas 1992]; exp. Daten aus [Maaßen 1995] und [Sangster 1997]; Ergebnisse in Tab. 5-2 und Tab. 5-3

Bei der Verwendung der gewichteten Konformermischung aus 17 n-Oktanolkonformeren (offene Symbole) werden die Verteilungskoeffizienten im Vergleich zu den Ergebnissen der Konformermischung aus 12 n-Oktanolkonformeren (ausgefüllte Symbole) im Mittel um 1,7% größer vorhergesagt. Der absolute maximale Fehler beträgt 0,07 log-Einheiten.

Auch diese Ergebnisse zeigen, dass die Verteilungskoeffizienten mit beiden gewichteten Konformermischungen gut vorhergesagt werden können. Der Einfluss der verwendeten gewichteten Konformermischungen auf die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten ist mit maximal 0.07 log-Einheiten, geringer ist als der experimentelle Fehler [Harnisch 1983] und bewegt sich im gleichen Bereich wie der Einfluss verschiedener Phasenzusammensetzungen auf die Vorhersage (vgl. Kap. 5.1.2). Somit ist festzuhalten, dass es bei der Verwendung einer Konformermischung aus einer ausreichenden Anzahl von Konformeren bei der Vorhersage mit COSMO-RS unwesentlich ist, welche Parameter bei der Konformeranalyse verwendet wurden. Im Folgenden wird die gewichtete Konformermischung der 12 n-Oktanolkonformere und die experimentelle Zusammensetzung der koexistierenden flüssigen Phasen nach Dallas und Carr [Dallas 1992] bei der Vorhersage der n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten verwendet.

5.1.4 Einfluss von Solutekonformeren auf K^{OW}

Im Folgenden wird die Modellierung von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell auf Solutemoleküle, die Konformere ausbilden können, erweitert. Dazu wird zunächst der Einfluss einzelner Solutekonformere auf die Vorhersage untersucht. In Abb. 5-6 sind die vorhergesagten n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten der 24 identifizierten Konformere des 2-Heptanons aufgetragen. Zum Vergleich ist das Vorhersageergebnis der gewichteten Mischung dieser 24 Konformere und der experimentelle Verteilungskoeffizient in Abb. 5-6 dargestellt. Die einzelnen Konformere des Solutemoleküls 2-Heptanon zeigen eine Streuung sowohl um das Ergebnis der gewichteten Mischung als auch um den experimentellen Verteilungskoeffizienten. Die Streuung der Vorhersageergebnisse der Einzelkonformere beträgt im Maximum 0,3 Log-Einheiten. Bei Verwendung der gewichteten Konformermischung wird der Verteilungskoeffizient von 2-Heptanon um 0.1 Log-Einheit größer als der Experimentelle berechnet. Diese Ergebnisse unterstützen die Schlussfolgerung, dass ausschließlich die gewichtete Konformermischung verlässliche Ergebnisse bei der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten liefert, da im Fall einer a priori Vorhersage keine experimentellen Daten vorhanden sind, mit deren Hilfe einzelne Konformere, die eine bessere Übereinstimmung mit den experimentellen Daten zeigen, identifiziert werden könnten.

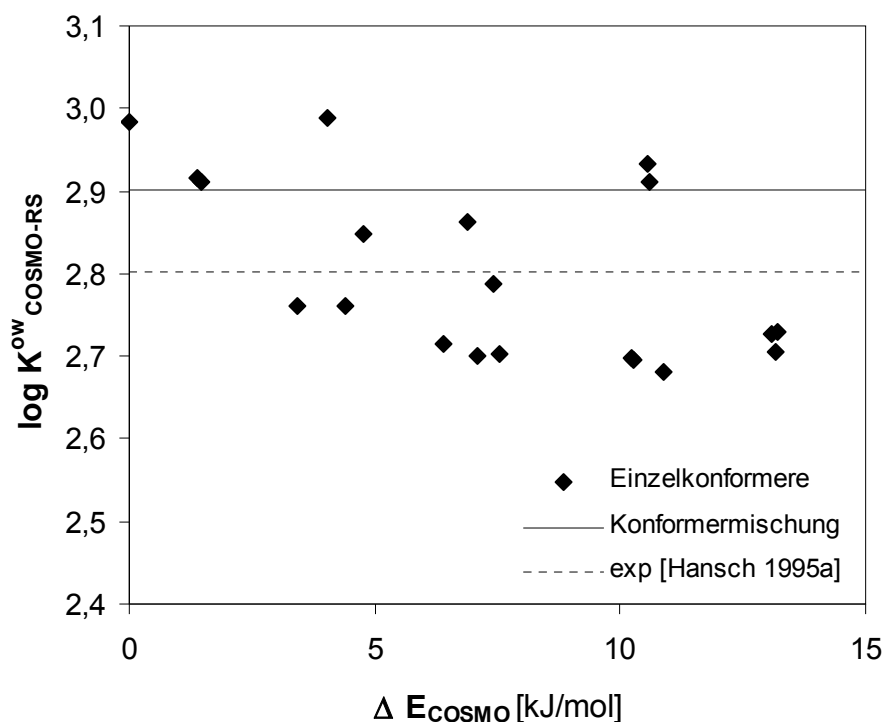


Abb. 5-6: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere von 2-Heptanone im Vergleich mit der gewichteten Mischung aus 24 2-Heptanonkonformeren und dem experimentellen Verteilungskoeffizienten; $T = 25^\circ\text{C}$; $\Delta E_{\text{COSMO}} = E_{\text{Konf } i} - E_{\text{min}} [\text{kJ/mol}]$; experimenteller Verteilungskoeffizient aus [Hansch 1995a]; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; Werte in Tab. A-8.

Die gewichtete Konformermischung setzt sich aus den bei der Konformeranalyse ermittelten Einzelkonformeren eines Solutemoleküls zusammen. Die Anzahl der Konformere ist direkt anhängig von den bei der Konformeranalyse verwendeten Parametern. Aus diesem Grund wurden für einige der untersuchten Solutemoleküle Konformeranalysen mit verschiedenen Parametern durchgeführt und die Verteilungskoeffizienten in Abhängigkeit der unterschiedlichen gewichteten Konformermischungen berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen sowie die verwendeten Parameter und die Anzahl der Einzelkonformere sind in Tab. 5-4 zusammengestellt. In Abb. 5-7 sind die berechneten Verteilungskoeffizienten zweier unterschiedlicher gewichteter Konformermischungen (Tab. 5-4) gegeneinander aufgetragen. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die Vorhersage unabhängig von der verwendeten gewichteten Konformermischung des Solutemoleküles ist. Der maximale absolute Fehler beträgt 0.07 log-Einheiten und ist somit wesentlich geringer als der experimentelle Fehler [Harnisch 1983].

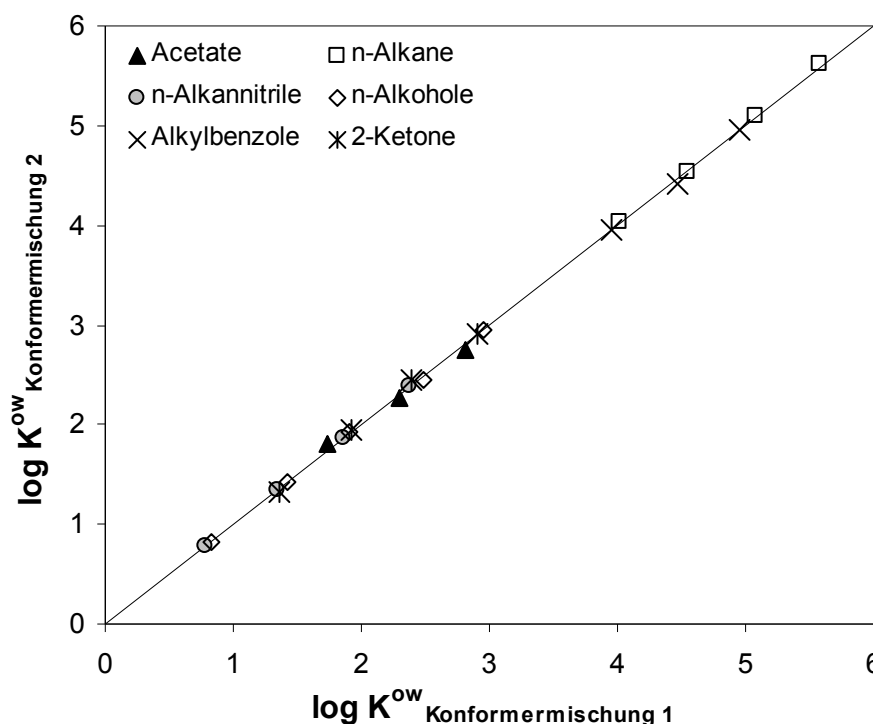


Abb. 5-7: Abhängigkeit der Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von den verwendeten Konformermischungen der Solutekonformere; $T = 25^{\circ}\text{C}$; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; gewichtete Konformermischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; Konformeranzahl und Parameter bei der Konformeranalyse gemäß Tab. 5-4.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse, dass einzelne Konformere der Lösungsmittel- bzw. Solutemoleküle einen großen Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell zeigen, während der Einfluss der Phasenzusammensetzung der zwei koexistierenden flüssigen Phasen und der verschiedenen gewichteten Konformermischungen vernachlässigt werden kann.

Daraus ergibt sich, dass die Verwendung

- der gewichteten Mischung der Lösungsmittelkonformere, im Fall des Systems n-Oktanol/Wasser ist das die Konformermischung aus 12 n-Oktanolkonformeren,
- einer gewichteten Konformermischung der Solutemoleküle, in diesem Fall die Konformermischung 1 (vgl. Tab. 5-4) und
- der Phasenzusammensetzung nach Dallas und Carr [Dallas 1992] im Fall des Systems n-Oktanol/Wasser (vgl. Tab. 5-1)

die Grundlage für das Vorgehen bei der Modellierung von Verteilungskoeffizienten bilden. Im Folgenden werden die Ergebnisse an Hand von verschiedenen mono- und multifunktionalen Solutemolekülen validiert.

5.1.5 Validierung des Modellierungsvorgehens

Zur Validierung des Modellierungsvorgehens wurden die n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten verschiedener homologer Reihen von monofunktionalen Solutemolekülen mit dem COSMO-RS Modell vorhergesagt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Abb. 5-8 dargestellt, in der die vorhergesagten über den experimentellen Verteilungskoeffizienten der Solutemoleküle aufgetragen sind. Die eingetragenen gestrichelten Linien geben die mittlere Standardabweichung der experimentellen Daten an [Harnisch 1983]. Die Zahlenwerte der experimentellen und vorhergesagten Verteilungskoeffizienten sind in Tab. 5-4 zusammengefasst.

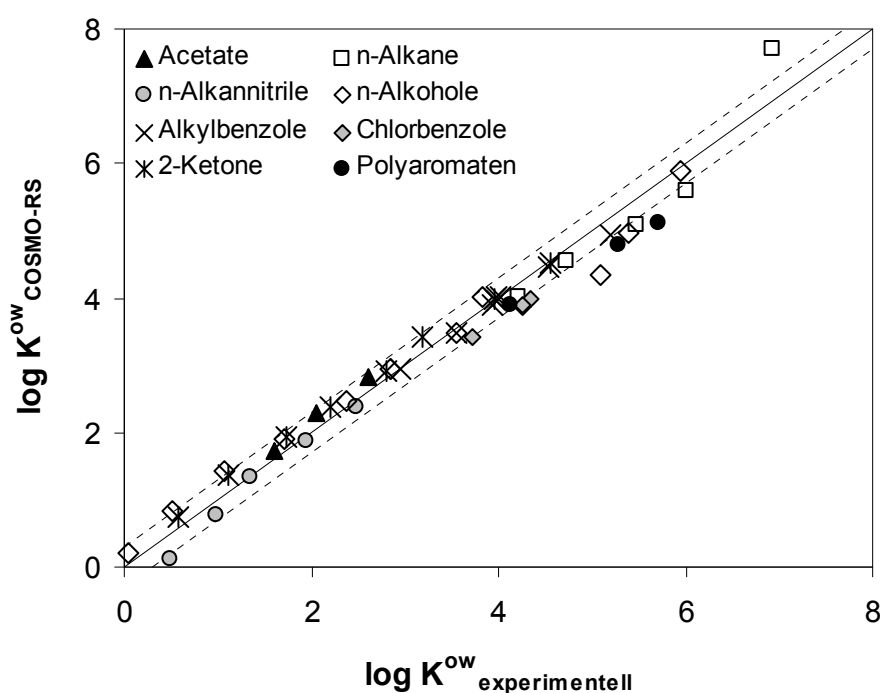


Abb. 5-8: Vergleich von experimentellen und vorhergesagten Verteilungskoeffizienten verschiedener Substanzklassen bei $T = 25^\circ\text{C}$; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; Lösungsmittel: 12 n-Oktanolkonformere; Solutemoleküle: gew. Konformeremischung 1 (Tab. 5-4); exp. Daten aus [Hansch 1995a].

Insgesamt zeigen die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. Nur für einige wenige Solutemoleküle liegen die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten außerhalb des experimentellen Fehlers. Der mittlere

Fehler aller betrachteten Solutemoleküle beträgt 15 %. Innerhalb der einzelnen Soluteklassen ist zu erkennen, dass die Abweichung zwischen experimentellen und vorhergesagten Werten für hydrophobe Solutemoleküle tendenziell größer ist als für Solutemoleküle mit einem Verteilungskoeffizienten im Bereich $\log K^{\text{ow}} < 4$. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass in diesem Bereich auch der experimentelle Fehler größer angegeben wird als der in Abb. 5-8 dargestellte Mittelwert [Harnisch 1983].

Tab. 5-4: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; gewichtete Mischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; exp. Daten aus [Hansch 1995a]; $\Delta = |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}|$; $\delta = 100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{ow}}$	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		$\log K^{\text{ow}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	$\log K^{\text{ow}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,21	4,02	0,19	4,50	0,25/ 1	4	4,03	0,18	4,38	0,5/ 1	3
Hexan	4,72	4,54	0,18	3,80	0,25/ 1	11	4,54	0,18	3,78	0,5/ 1	6
Heptan	5,48	5,07	0,41	7,47	0,5/ 1	17	5,09	0,39	7,14	1/ 1,5	4
Oktan	6,00	5,59	0,42	6,94	0,5/ 1	31	5,61	0,39	6,52	1/ 1,5	8
Dodekan	6,92	7,71	0,79	11,36	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				6,82							
Methanol	0,05	0,20	0,15	287,61							
Ethanol	0,51	0,82	0,31	60,87	0,25/ 1	2	0,82	0,31	60,09	0,5/ 1	2
Propanol	1,07	1,43	0,36	33,17	0,25/ 1	4	1,42	0,35	32,79	0,5/ 1	3
Butanol	1,70	1,91	0,21	12,48	0,25/ 1	9	1,94	0,23	13,78	0,5/ 1	7
Pentanol	2,38	2,48	0,10	4,05	0,25/ 1	22	2,44	0,06	2,41	0,5/ 1	18
Hexanol	2,85	2,96	0,11	3,73	0,5/ 1	30	2,96	0,11	3,70	1/ 1,5	9
Heptanol	3,54	3,48	0,06	1,65	1/ 1,5	14					
Oktanol	3,82	4,01	0,19	4,90	1/ 1,5	17					
Nonanol	5,08	4,35	0,73	14,44	1/ 1,5	23					
Dekanol	5,39	4,95	0,44	8,12	1/ 1,5	31					
Dodekanol	5,95	5,89	0,06	1,07	1/ 1,5	60					
mittlerer relativer Fehler				39,28							
Benzol	2,95	2,94	0,01	0,33							
m-Xylol	4,02	4,00	0,02	0,44							
o-Xylol	3,94	3,90	0,04	1,00							
p-Xylol	3,97	4,01	0,03	0,84							
Toluol	3,55	3,48	0,07	2,10							
Ethylbenzol	3,97	3,96	0,01	0,37	0,25/ 1	2	3,96	0,01	0,22	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol	4,54	4,48	0,07	1,47	0,25/ 1	3	4,41	0,14	3,01	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol	5,20	4,95	0,25	4,82	0,25/ 1	7	4,96	0,24	4,64	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				1,42							

Tab. 5-4: Fortsetzung

Solute	Exp log K ^{ow}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Ethylacetat	1,61	1,73	0,12	7,53	0,25/ 1	5	1,80	0,19	11,57	0,5/ 1	4
n-Propylacetat	2,06	2,29	0,23	11,18	0,25/ 1	10	2,27	0,21	10,11	0,5/ 1	7
n-Butylacetat	2,60	2,81	0,21	8,16	0,5/ 1	22	2,74	0,14	5,40	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				8,96							
Chlorbenzol	3,71	3,42	0,29	7,83							
m-Dichlorbenzol	4,35	3,98	0,38	8,65							
o-Dichlorbenzol	4,25	3,87	0,38	8,90							
p-Dichlorbenzol	4,26	3,91	0,35	8,32							
mittlerer relativer Fehler				8,43							
Aceton	0,58	0,74	0,16	27,24							
2-Butanon	1,11	1,36	0,25	22,35	0,25/ 1	2	1,33	0,22	19,47	0,5/ 1	1
2-Pentanon	1,73	1,93	0,20	11,34	0,25/ 1	4	1,94	0,21	12,09	0,5/ 1	4
2-Hexanon	2,20	2,38	0,18	8,24	0,5/ 1	12	2,45	0,25	11,15	1/ 1,5	3
2-Heptanon	2,80	2,90	0,10	3,58	0,5/ 1	24	2,91	0,11	3,94	1/ 1,5	6
2-Oktanon	3,19	3,42	0,23	7,22	1/ 1,5	10					
2-Nonanon	3,96	4,00	0,04	0,89	1/ 1,5	14					
2-Dekanon	4,55	4,51	0,05	1,00	1/ 1,5	21					
mittlerer relativer Fehler				10,23							
Acetonitril	0,48	0,11	0,37	77,78							
Propannitril	0,98	0,78	0,20	20,23	0,25/ 1	1	0,78	0,20	20,13	0,5/ 1	1
Butannitril	1,35	1,34	0,01	0,64	0,25/ 1	2	1,34	0,01	0,71	0,5/ 1	2
Pentannitril	1,94	1,86	0,08	4,25	0,25/ 1	5	1,87	0,07	3,69	0,5/ 1	3
Hexannitril	2,48	2,38	0,10	4,13	0,25/ 1	10	2,38	0,10	4,09	0,5/ 1	7
mittlerer relativer Fehler				21,41							
Naphthalin	4,12	3,903	0,22	5,30							
Phenanthren	5,28	4,795	0,49	9,21							
Pyren	5,70	5,106	0,60	10,45							
mittlerer relativer Fehler				8,32							
mittlerer relativer Gesamtfehler (51 Punkte)				15,40							

5.1.6 Erweiterung des Vorgehens auf multifunktionale Solutemoleküle

Im Gegensatz zu den zuvor betrachteten Solutemolekülen vereinen Wirkstoffmoleküle mehrere verschiedene Funktionalitäten in ihrer molekularen Struktur. Die Penicilline: 6-Aminopenicillansäure, Ampicillin, Amoxycillin, Azlocillin, Benzylpenicillin (Penicillin G), Dicloxacillin, Oxacillin, Penicillin V und Piperacillin gehören zur der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika [Eger 1999]. Ihre biopharmazeutischen und antibakteriellen Eigenschaften ergeben sich aus der Struktur der Substituenten der 6-Aminopenicillansäure [Roth 2000]. Zur

Gruppe der direkten Sympathomimetika gehören die Wirkstoffe Clonidin, Cirazolin, Lofexidin, Naphazolin, Oxymetazolin, Tetryzolin, Tiamenidin, Tramazolin und Xylometazolin. Sie werden z.B. bei Bluthochkrankungen, Allergien und Asthma eingesetzt [Eger 1999, Roth 2000]. Metronidazol ist ein antibakterieller Wirkstoff, der bei Infektionen mit anaeroben Bakterien angewendet wird [Roth 1999]. α -Tocopherol ist einer der Wirkstoffe, die unter dem Namen Vitamin E zusammengefasst werden. α -Tocopherol ist ein Antioxidant, der im Organismus einen unspezifischen Oxidationsschutz auf Hormone, Vitamine und Lipide ausübt [Roth 1999]. Die zur Gruppe der Antiseptika gehörenden Parabene werden zur Haltbarmachung von Lebensmitteln angewandt und sind gegen Bakterien, Hefen und Schimmelpilze wirksam [Roth 1999].

Zur Ermittlung der gewichteten Konformermischungen der Wirkstoffe wurde das Programm HyperChem (Vers. 7.51) verwendet. Auf Grund der Komplexität der Struktur der Wirkstoffmoleküle ist die Konformeranalyse mit der semiempirischen Methode PM3 sehr rechenzeitintensiv. Da Kraftfeldmethoden bei der Konformersuche deutlich weniger Rechenzeit benötigen als semiempirische Methoden, wurde bei der Konformeranalyse der Wirkstoffmoleküle das Kraftfeld Amber 94 verwendet. Anschließend wurden die Molekülgeometrien jedes einzelnen Konformers mit der Dichtefunktionaltheorie unter Verwendung der im Programmpaket Turbomole (Vers. 5.8) implementierten COSMO-Randbedingung optimiert (vgl. Kap. 4.1.2).

Der größte Anteil der in der Literatur zugänglichen n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von Wirkstoffen sind in der Gegenwart von Puffer vermessen, die zunächst bei der Modellierung mit COSMO-RS nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Vorhersage mit COSMO-RS mit den Werten einer QSAR- Methode [ACD/Labs 2007] verglichen, die es ermöglicht n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von nicht dissoziierten Molekülen zu berechnen. In beiden Fällen wurden die Verteilungskoeffizienten für die nicht dissoziierten Wirkstoffmoleküle berechnet.

Der Vergleich der Modellierungsergebnisse mit Werten der QSAR- Methode ist in Abb. 5-9 dargestellt. In Tab. A-14 sind die Ergebnisse, die Anzahl der verwendeten Konformere sowie die Parameter der Konformeranalyse zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den mit dem COSMO-RS Modell berechneten Verteilungskoeffizienten und den Werten der QSAR- Methode. Ausnahmen bilden hierbei nur die Wirkstoffe Penicillin V, Azlocillin, Clonidin, Xylometazolin, Naphazolin und Tiamenidin, deren mit COSMO-RS vorhergesagte Verteilungskoeffizienten außerhalb des

angegebenen Fehlers der QSAR- Methode liegen (Abb. 5-9). Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da die komplexen Wirkstoffmoleküle eine große Anzahl verschiedener funktioneller Gruppen in sich vereinen. Insbesondere gilt das für Wirkstoffe mit einem kleinen Verteilungskoeffizienten (6-Aminopenicillansäure) bzw. mit großen Verteilungskoeffizienten (α -Tocopherol), da gerade solche Extremfälle mit großen experimentellen Fehlern behaftet sind.

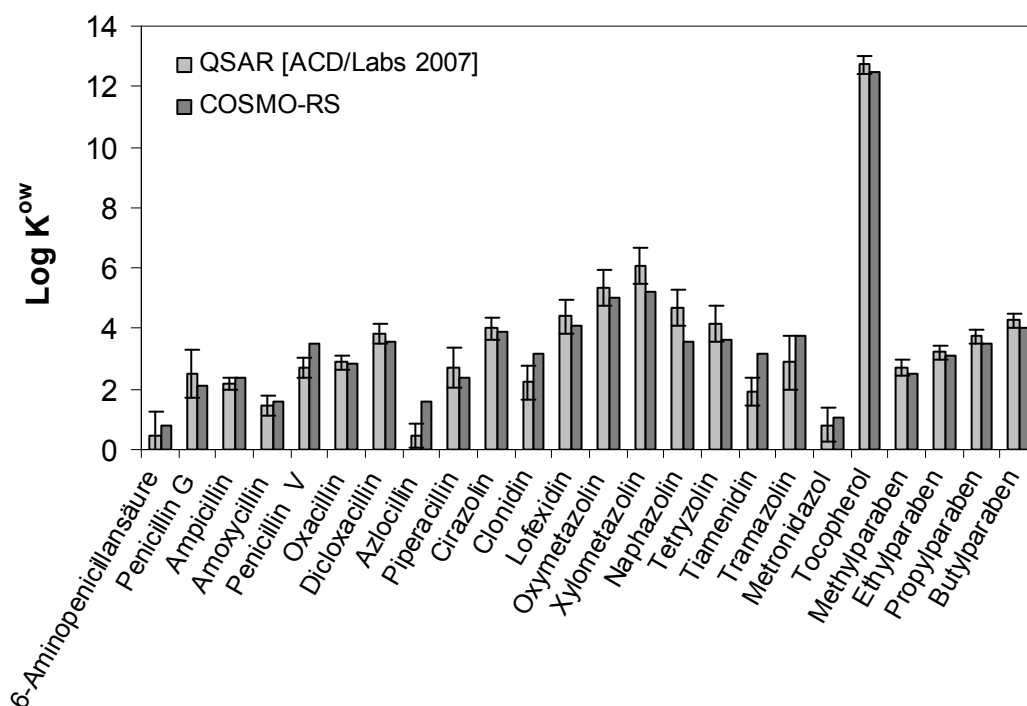


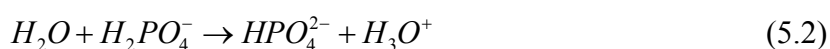
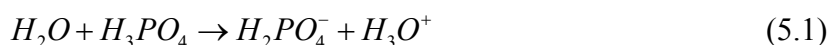
Abb. 5-9: Vergleich mit COSMO-RS vorhergesagter Verteilungskoeffizienten verschiedener Wirkstoffe mit QSAR Berechnungen; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; Wirkstoffmoleküle: gewichtete Mischungen der Konformere aus der Konformeranalyse mit HyperChem; Lösungsmittel: gewichtete Mischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; Werte in Tab. A-14.

5.1.7 Berücksichtigung von Elektrolyten bei der Vorhersage von K^{ow}

Nahezu alle biologischen Systeme beinhalten Puffer oder Salze. Die Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten vom pH- Wert und von den im System vorhandenen Puffern zeigen die von Hansch et al. zusammengetragenen experimentellen n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten [Hansch 1995a]. Damit Solutemoleküle bei der Vermessung von Verteilungskoeffizienten in der nicht dissoziierten Form vorliegen, wird der pH-Wert des Systems mit Puffern eingestellt. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass Puffer bzw. Salze bei der Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten von Wirkstoff- oder anderen leicht dissoziierenden Molekülen miteinbezogen werden. Wie in Kap. 4.1.3

beschrieben, führt die Berücksichtigung von ionischen Substanzen bei der Modellierung mit COSMO-RS dazu, dass die Anzahl der Komponenten um zwei Ionen statt um ein Salz ansteigt. Aus einem binären System wird somit ein ternäres, da Anion und Kation als getrennte Komponenten in die Modellierung eingehen. Aus diesem Grund müssen die Aktivitätskoeffizienten und Molenbrüche der Solutemoleküle entsprechend der Ionenladungen umgerechnet werden (vgl. Kap 4.1.3).

Um zu untersuchen, wie sich das Vorhandensein eines Puffers auf die Vorhersage der Wirkstoffverteilungskoeffizienten auswirkt, wurde die Phosphorsäure, die in zwei Stufen dissoziiert, und Kaliumhydrogenphosphat betrachtet. Phosphorsäure und Kaliumhydrogenphosphat sind Standardsubstanzen zur Herstellung eines Phosphatpuffers.



Erste Ergebnisse der Modellierung von Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe 6-Aminopenicillan-säure, Penicillin G und Ampicillin in Gegenwart Elektrolyten sind in Tab. 5-5 zusammengefasst. Die Gegenwart der Elektrolyten wird nur in der wasserreichen Phase des Systems angenommen, weil deren Löslichkeit in n-Oktanol sehr gering ist. Diese Annahme ist gerechtfertigt, da sowohl Wirkstoffe als auch Säuren, Basen und Salze nur in wässrigen Medien dissoziieren. Bei der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe wurde die Dissoziation des Wirkstoffes nicht berücksichtigt, während die Elektrolyten vollständig dissoziiert vorliegen. Das bedeutet, dass im Fall A (Tab. 5-5) nur die 2. Dissoziationsstufe der Phosphatsäure und im Fall B nur die 1. Dissoziationsstufe der Phosphatsäure bei der Modellierung berücksichtigt wurde. Somit ermöglicht die Modellierung den Einfluss verschiedener Dissoziationsstufen eines Elektrolyts auf die Verteilungskoeffizienten eines Sutes getrennt voneinander zu untersuchen. Diese Untersuchung ist experimentell nicht möglich.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Berücksichtigung von Puffern bei der Modellierung von Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS möglich ist. Dabei sind die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten sowohl vom Elektrolyten, als auch von der Konzentration des Elektrolyten im System abhängig. In allen Fällen nehmen die Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe mit zunehmender Ionenkonzentration im System zu.

Diese Ergebnisse entsprechen den in der Literatur beschriebenen Trends, bei denen die Verteilungskoeffizienten mit steigender Acidität ansteigen [Hansch 1995a]. Bei Penicillinen ist die Verteilung zwischen einer organischen und einer wässrigen Phase vom pH-Wert des Systems abhängig. Die von Ahuja beschriebenen experimentellen Ergebnisse, d.h. steigende Verteilungskoeffizienten bei sinkendem pH-Wert, bestätigen die dargestellten Modellierungsergebnisse [Ahuja 2000].

Tab. 5-5: Vorhersage von Verteilungskoeffizienten in Systemen mit Puffern;
Abhängigkeit der Vorhersage von der Art und Konzentration der Puffer; T = 25°C;
Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; gewichtete Mischung aus 12 n-Oktanol-
konformeren.

Wirkstoff	kein Puffer	log Kow								
		Fall A			Fall B			Fall C		
		$2H_2O + H_3PO_4 \rightarrow HPO_4^{2-} + 2H_3O^+$			$H_2O + H_3PO_4 \rightarrow H_2PO_4^- + H_3O^+$			$K_2HPO_4 \rightarrow 2K^+ + HPO_4^{2-}$		
		Konzentration [mol/l]			Konzentration [mol/l]			Konzentration [mol/l]		
		0,01	0,1	1	0,01	0,1	1	0,01	0,1	1
6-Aminopenicillansäure	0,775	0,782	0,847	1,488	0,777	0,791	0,842	0,779	0,811	1,076
Penicillin G	2,084	2,093	2,191	3,179	2,088	2,127	2,35	2,084	2,092	2,253
Ampicillin	2,405	2,415	2,522	3,587	2,409	2,449	2,67	2,407	2,430	2,731

Dabei ist festzustellen, dass die zweite Dissoziationsstufe der Phosphatsäure (HPO_4^{2-} , System A) einen stärkeren Einfluss auf die berechneten Verteilungskoeffizienten der drei Wirkstoffe zeigt, als die erste Dissoziationsstufe (System B). So ist der berechnete Verteilungskoeffizient der 6-Aminopenicillansäure im System A etwa doppelt so groß wie im System B. Der Grund hierfür ist in den σ -Profilen der Anionen (HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$) und der 6-Aminopenicillansäure erkennbar. In Abb. 5-10 sind die **gespiegelten** σ -Profile der Ionen und das σ -Profil der 6-Aminopenicillansäure (schwarze Linie) abgebildet. Das HPO_4^{2-} - Ion (graue Linie) trägt viele negative Ladungen, die sich in seinem gespiegelten σ -Profil durch einen ausgeprägten Peak im Bereich stark negativer Ladungen ($\sigma < -2$) zeigen, das Peakmaximum liegt etwa bei $\sigma = -3$. Auch das $H_2PO_4^-$ - Ion (schwarz, gestrichelte Linie) trägt vorwiegend negative Ladungen, jedoch ist das Peakmaximum im Vergleich zu schwächeren negativen Ladungen verschoben, es liegt bei etwa $\sigma = -1$. Der Vergleich der beiden gespiegelten σ - Profile der Ionen mit dem σ - Profil der 6-Aminopenicillansäure zeigt, dass die 6-Aminopenicillansäure nur sehr wenige Segmente mit Ladungen im Bereich $\sigma < -1,5$ aufweist. Sie kann also nur schlecht mit den HPO_4^{2-} - Ion wechselwirken, d.h. sie wird aus der wässrigen Phase des Systems ausgetrieben, so dass der Verteilungskoeffizient ansteigt. Im Gegensatz dazu existieren viele Segmente der 6-Aminopenicillansäure im

Bereich $\sigma > -1,5$, die mit den Segmenten des H_2PO_4^- - Ion wechselwirken können. Somit wird die 6-Aminopenicillansäure weniger stark aus der wässrigen Phase verdrängt und der Verteilungskoeffizient steigt weniger stark an als im Fall des HPO_4^{2-} - Ions. Im System C wurde statt der Phosphorsäure das Salz Kaliumhydrogenphosphat bei der Modellierung des Verteilungskoeffizienten verwendet. Auch in diesem Fall steigt der Verteilungskoeffizient der Wirkstoffe mit zunehmender Ionenkonzentration an. Der Anstieg ist geringer als im System A jedoch größer als im System B.

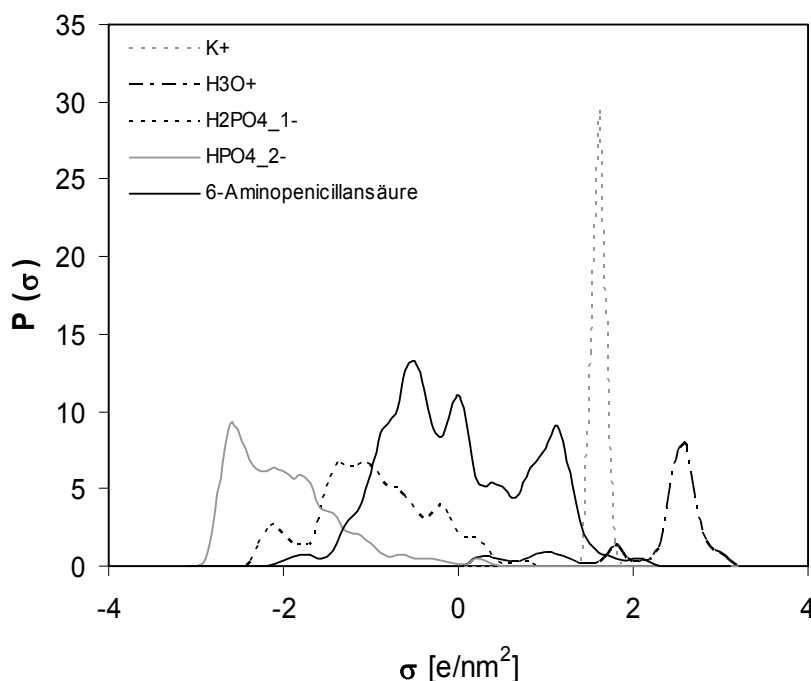


Abb. 5-10: σ - Profil der 6-Aminopenicillansäure und gespiegelte σ - Profile der Dissoziationsprodukte der Phosphorsäure und deren Salz.

Der Grund für den unterschiedlichen Anstieg der Verteilungskoeffizienten in den Systemen A und C ist ebenfalls in den σ - Profilen der Ionen zu erkennen (Abb. 5-10). In beiden Systemen ist das HPO_4^{2-} - Ion vorhanden, jedoch unterscheiden sich beide Systeme durch die vorhandenen Kationen, H_3O^+ - Ionen in System A und K^+ - Ionen in System C. Das Peakmaximum des gespiegelten σ - Profils des K^+ - Ions liegt im Bereich mittlerer positiver Ladungen ($\sigma \approx 1,5$), in dem die 6-Aminopenicillansäure Segmente aufweist, mit denen die K^+ - Ionen wechselwirken können. Somit werden die Wirkstoffmoleküle in der wässrigen Phase gehalten und der Verteilungskoeffizient steigt schwach an. Im Gegensatz dazu ist das Peakmaximum des gespiegelten σ - Profils des H_3O^+ - Ions zu stark positiven Ladungen verschoben ($\sigma > 2$). Da die 6-Aminopenicillansäure nur wenige Segmente mit einer Ladung

in diesem Bereich aufweist, kann sie nur schlecht mit H_3O^+ - Ionen wechselwirken und wird aus der wässrigen Phase ausgetrieben. Der Verteilungskoeffizient steigt stark an.

Die hier am Beispiel der 6-Aminopenicillansäure diskutierten Einflüsse von Säuren und deren Salzen auf die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten gelten ebenso für die zwei ebenfalls betrachteten Wirkstoffe Penicillin G und Ampicillin.

Diese ersten Ergebnisse belegen, dass die Berücksichtigung von Puffern und deren Salzen ein bei der Modellierung von Verteilungskoeffizienten von dissoziierenden oder polaren Solutemolekülen mit dem COSMO-RS Modell tendenziell richtig vorhergesagt wird [Ahuja 2000, Hansch 1995a]. Eine weitere Validierung dieses Modellierungsvorgehens mit experimentellen Daten, ein Vergleich mit den Ergebnissen einer QSAR Methode und die Berücksichtigung der Dissoziation der Wirkstoffe steht aus.

5.1.8 Zusammenfassung des Modellierungsvorgehens für K^{OW}

Die dargestellten Ergebnisse belegen, dass die Verwendung einzelner Solute- bzw. Lösungsmittelkonformere einen deutlichen Einfluss auf die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten besitzt. Werden im Gegensatz dazu gewichtete Konformermischungen der Solute- bzw. Lösungsmittelmoleküle bei der Modellierung eingesetzt, so sind die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten nur wenig von der verwendeten gewichteten Mischung der Solute- bzw. Lösungsmittelkonformere und damit letztendlich von der Methode und den Parametern der Konformeranalyse abhängig.

Zusammenfassend gilt, dass das COSMO-RS Modell eine universelle und zuverlässige Methode zur Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten bietet, wenn bei der Modellierung

- eine gewichteten Mischung der Lösungsmittelkonformere,
- eine gewichteten Mischung der Solutekonformere und
- eine geeigneten Zusammensetzung der hydrophilen und hydrophoben Phasen des Systems

verwendet werden. Dieses Vorgehen wurde durch die Vorhersage von n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Solutemoleküle bestätigt und wird im Folgenden auf die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten in mizellaren Lösungen übertragen.

5.2 Übertragung des Modellierungsvorgehens auf K^{MW}

Im folgenden Kapitel wird das für die Vorhersage von n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten entwickelte Vorgehen auf die Vorhersage von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten übertragen. Dazu werden die Einflüsse von Solute- und Tensidkonformeren und die Berücksichtigung der Aggregatgröße der Mizellen auf die Modellierung untersucht. Verglichen werden die Ergebnisse mit experimentellen Daten und Ergebnissen von UNIFAC Berechnungen.

5.2.1 Einfluss von Solutekonformeren auf K^{MW}

In Abb. 5-11 sind die vorhergesagten Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten von 34 identifizierten Einzelkonformer des 2-Oktanons, der gewichteten Konformermischung (durchgezogene Linie) und der experimentelle Verteilungskoeffizient (gestrichelte Linie) dargestellt.

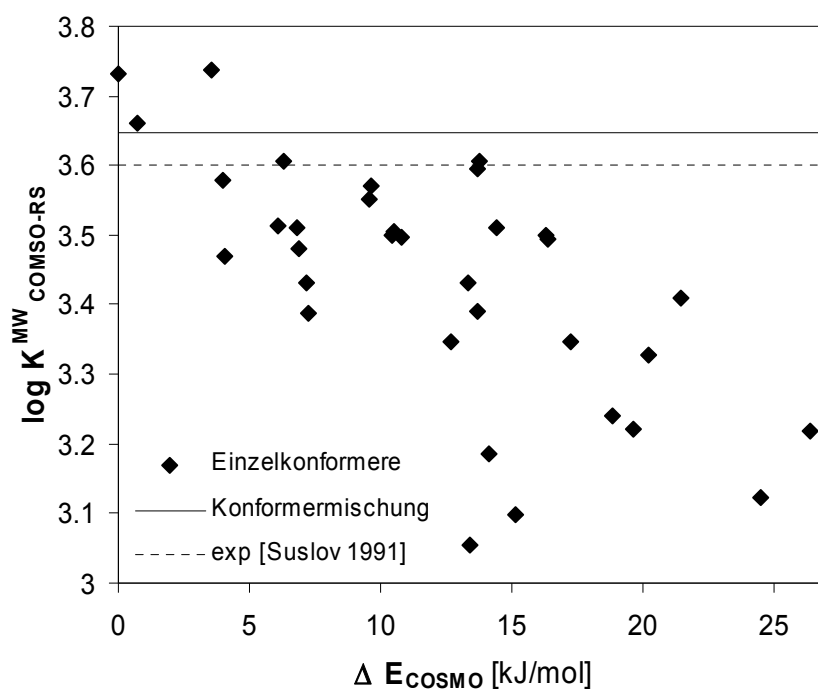


Abb. 5-11: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere von 2-Oktanon im Vergleich mit der gewichteten Mischung aus 34 2-Oktanonkonformeren und dem experimentellem Verteilungskoeffizienten; $T = 25^\circ\text{C}$; lineares Triton X-100; exp. Verteilungskoeffizient aus [Suslov 1995]; Werte in Tab. A-25.

Die berechneten Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere streuen stark um das Ergebnis der gewichteten Mischung und den experimentellen Wert. Die maximale Differenz

zwischen den Vorhersageergebnissen der Einzelkonformere beträgt 0,7 log-Einheiten. Im Gegensatz dazu zeigen der experimentelle Wert und die Vorhersage unter Verwendung der gewichteten Mischung eine sehr gute Übereinstimmung.

Auch in diesem Fall zeigt sich, dass die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere tendenziell mit steigender COSMO-Energie abnehmen und einzelne Konformere existieren, die den experimentellen Wert besser beschreiben als die gewichtete Konformermischung. Allerdings gilt auch hier, dass diese Strukturen nur dann identifiziert werden können, wenn ein experimenteller Wert existiert. Aus diesem Grund bietet ausschließlich die Verwendung der gewichteten Konformermischung eine verlässliche Möglichkeit für die Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell.

Da sich die gewichtete Konformermischung aus den ermittelten Einzelkonformeren eines Solutes zusammensetzt und somit von den Parametern der Konformeranalyse abhängt, wurden die Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten für verschiedene gewichtete Konformermischungen der Solutemoleküle berechnet. In Abb. 5-12 sind die Ergebnisse der Berechnungen mit zwei verschiedenen gewichteten Konformermischungen für die zwei Tenside Triton X-100 und SDS gegeneinander aufgetragen und in Tab. A-17 und Tab. A-24 zusammengestellt.

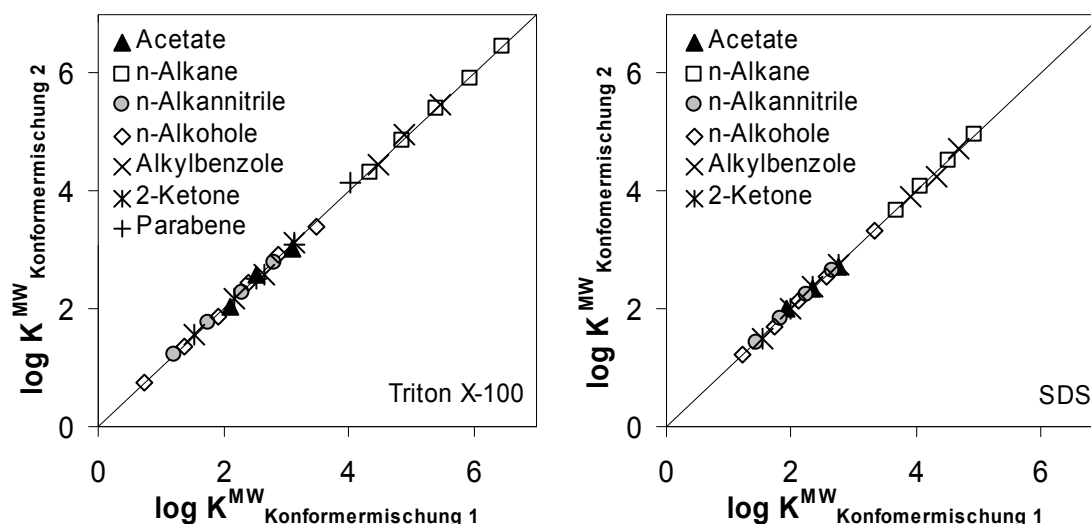


Abb. 5-12: Abhängigkeit der Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten von den verwendeten Konformermischungen der Solutekonformere; T = 25°C; Tenside: ein Konformer mit linearer Struktur; Konformeranzahl, Parameter der Konformeranalyse und Werte gemäß Tab. A-17 und Tab. A-24.

Wie schon im Fall der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten ist auch die Vorhersage der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten von der verwendeten gewichteten Mischung der Solutekonformere unabhängig. Der maximale absolute Fehler beträgt für das Tensid Triton X-100 0,12 log-Einheiten und 0,07 log-Einheiten für SDS und ist in beiden Fällen wesentlich geringer als der experimentelle Fehler, der im Mittel für verschiedene Solute- und Tensidmoleküle 0,3 log-Einheiten beträgt [Marangoni 1995].

5.2.2 Einfluss von Tensidkonformeren auf K^{MW}

Der große hydrophile Kopf des Tensids Triton X-100, der aus einer Kette von 10 Ethoxyethylen- Gruppen besteht, macht die Konformeranalyse und die folgende notwendige quantenmechanische DFT/COSMO- Rechnung sehr zeitaufwendig. Aus diesem Grund wurden zunächst nur eine lineare und eine zufällig verknäulte Molekülstruktur des Triton X-100 erzeugt und die Verteilungskoeffizienten verschiedener Solutemoleküle berechnet. Wie aus Abb. 5-13 erkennbar, variiert der Einfluss der verwendeten Tensidstruktur zwischen den Soluteklassen.

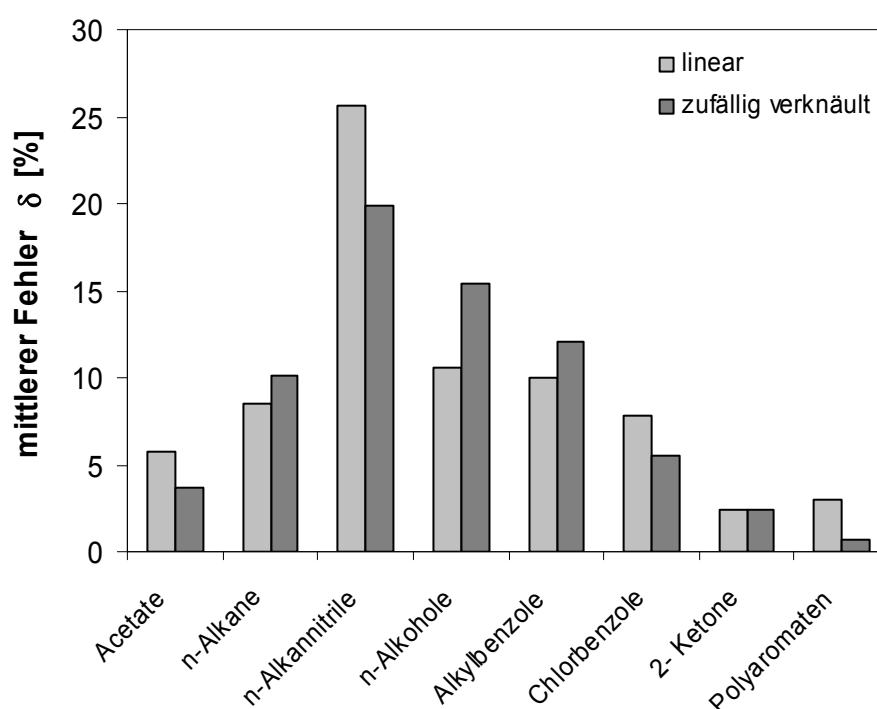


Abb. 5-13: Mittlere Fehler der Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen in Abhängigkeit von der verwendeten Tensidstruktur; Solutekonformer: gewichtete Konformermischung 1 gemäß Tab. A-17 und Tab. A-19.

Die Klasse der 2- Ketone zeigt nahezu kein Einfluss der verwendeten Tensidkonformationen auf die berechneten Verteilungskoeffizienten. Für alle anderen Soluteklassen ist kein eindeutiger Trend zu erkennen, da für die Acetate, Alkannitrile, Chlorbenzole und Polyaromaten die Verteilungskoeffizienten durch die lineare Tritonstruktur und für die Alkane, Alkohole und Alkylbenzole unter Verwendung der zufällig verknäulten Tritonstruktur mit einem größeren mittleren Fehler vorhergesagt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch im Fall der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten die Lösungsmittelkonformer, d.h. in diesem Fall die Strukturen der Tenside, einen erheblichen Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit mit dem COSMO-RS Modell besitzen.

Aus diesem Grund wurden für das Triton X-100 Konformeranalysen durchgeführt. Dazu wurde wie beschrieben das Programm HyperChem (Vers. 7.51) verwendet. Im Fall der Tenside ist auf Grund der Größe und der komplexen Struktur eine Konformeranalyse mit der semiempirischen Methode PM3 zu zeitintensiv. Daher wurde auch für die Tenside bei der Konformeranalyse das Kraftfeld Amber 94 angewendet. Anschließend wurden die Molekülgeometrien jedes einzelnen Konformers mittels DFT/COSMO- Rechnungen (Turbomole Vers 5.8) optimiert.

Die Ergebnisse der Vorhersage der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Alkohole in Abhängigkeit von den Tensidkonformationen bzw. den gewichteten Mischungen der Tensidkonformere ist in Abb. 5-14 dargestellt. Wie aus Abb. 5-14 ersichtlich, zeigen alle verwendeten Konformationen des Tensids bzw. der gewichteten Konformermischungen eine ähnlich gute Übereinstimmung der berechneten Verteilungskoeffizienten mit den experimentellen Daten, so dass eine Auswahl einer geeigneten Tensidkonformation oder einer gewichteten Mischung der Tensidkonformere nur eingeschränkt möglich ist.

Werden bei der Suche nach dem geeigneten Konformer bzw. der geeigneten gewichteten Konformermischung für die Vorhersage zusätzlich die Faktoren Komplexität der Moleküle und Rechenzeit berücksichtigt, fällt die Wahl auf die lineare Konformation des Triton X-100. Für diese Auswahl gibt es folgende Gründe:

- Ziel des Projektes ist die Vorhersage von Soluteverteilungen in biologischen Systemen, die ggf. sehr komplexe und große Moleküle enthalten können, z.B. Lipide, für die mit den hier verwendeten Methoden keine Konformere ermittelt werden können. In diesen Fällen wird ein Vorgehen benötigt, das reproduzierbare und zuverlässige Ergebnisse liefert.

- Im Gegensatz zu der zufällig verknäulten Konformation des Tensids ist die lineare Molekülstruktur des Triton X-100 reproduzierbar und liefert ebenso reproduzierbare und zuverlässige Ergebnisse bei der Berechnung der Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten.
- Die Konformeranalyse, die Geometrieoptimierungen und auch die eigentliche Berechnung der Verteilungskoeffizienten ist für eine gewichtete Konformermischung des Tensides Triton X-100 sehr rechenzeitintensiv.

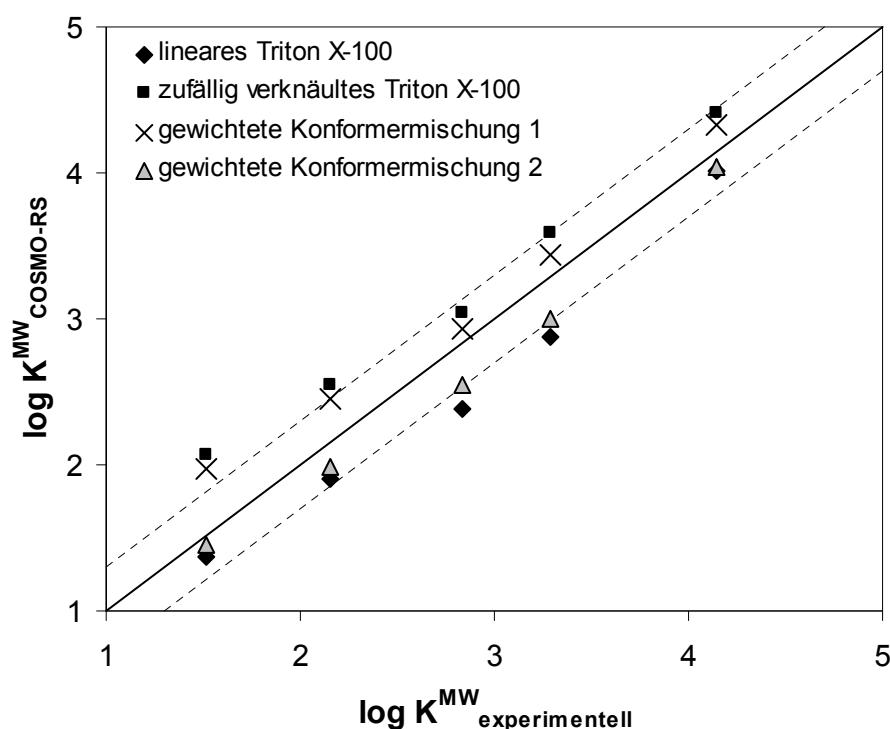


Abb. 5-14: Abhängigkeit der Vorhersage der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Alkohole von den Konformeren des Tensids Triton X-100; exp. Daten aus [Suslov 1995]; T = 25°C; Werte in Tab. A-17, Tab. A-19 und Tab. A-20.

Der Vergleich der benötigten Zeiten in Tab. 5-6 zeigt, dass, selbst wenn die sehr zeitaufwendigen Konformeranalysen und DFT/COSMO- Rechnungen bereits durchgeführt wurden, die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten bei der Verwendung einer gewichteten Konformermischung des Tensids ein Vielfaches der Zeit beträgt, als bei der Verwendung der linearen Triton X-100 Konformation benötigt wird.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Vorhersagegenauigkeit von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten von den verwendeten Tensidkonformeren bzw. der gewichteten Mischung der Tensidkonformere abhängt. Aus den diskutierten Gründen wird in der

vorliegenden Arbeit die lineare Konformation des Tensids Triton X-100 ausgewählt und im Folgenden verwendet.

Tab. 5-6: Rechenzeiten für die verschiedenen Konformer des Tensids Triton X-100; Rechenzeiten: Konformeranalyse mit HyperChem Version 7.51 mit 1 Prozessor, DFT/ COSMO- Rechnung mit Turbomole Vers. 5.8 parallel mit 8 Prozessoren, Berechnung Verteilungskoeffizient pro Solutemolekül mit 1 Prozessor.

Tensid	Konformeranalyse			DFT/ COSMO- Rechnung	Berechnung Verteilungskoeffizient
	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	Dauer [h]	Dauer [h]	Dauer [min]
lineares Triton X-100		1		24	10- 60
zufällig verknäultes Triton X-100		1		36	10- 60
gew. Konformermischung 1	1,5/ 1,5	22	6- 12	336	60- 240
gew. Konformermischung 2	2/ 2	12	6- 12	240	60- 240

Eine andere Möglichkeit für die Suche nach Konformeren großer komplexer Moleküle, z.B. Tenside oder Lipide, stellen Molekular Dynamik Simulationen dar, die es außerdem ermöglichen die Konformersuche in einem realen Lösungsmittel durchzuführen. Dieser Ansatz wird in Kap. 5.3 geprüft.

5.2.3 Berücksichtigung der Aggregatgröße bei der Vorhersage von K^{MW}

Auf Grund der Thermodynamik unterscheidet sich die Aktivität bzw. der Aktivitätskoeffizient eines Moleküls in einem Aggregat mit dem Radius r von der eines Moleküls in einer isotropen kontinuierlichen Phase. Im Fall des COSMO-RS Modells setzt sich der Aktivitätskoeffizient aus einem kombinatorischen und einem residuellen Anteil zusammen. Zur Berücksichtigung der Aggregatgröße der Mizellen wird der Grenzflächenterm (engl. Interfacial, IF, vgl. Kap. 3.2.3) hinzugefügt, so dass sich der Aktivitätskoeffizient eines Solutemoleküls i in der mizellaren Phase M wie folgt berechnet:

$$\ln \gamma_i^M = \ln \gamma_i^{comb} + \ln \gamma_i^{res} + \ln \gamma_i^{IF} \quad (5.4)$$

Wie beschrieben, beruht der Grenzflächenterm auf der Gibbs-Thompson Beziehung:

$$\gamma_i^{IF} = \frac{2\sigma \bar{v}_i (1 - \varphi_i)^{1/3}}{RT r_0} \quad (5.5)$$

Hierbei sind σ die Grenzflächenspannung an der Partikel/Wasser- Grenzfläche, die als unabhängig von Partikelradius r_0 angenommen wird; \bar{v}_i das partiell molare Volumen und φ_i

der Volumenbruch des Solutemoleküls. Für die Berücksichtigung verschiedener Formen der Aggregate wird für den Partikelradius r_0 ein effektiver Radius, z.B. der hydrodynamische Radius, verwendet. Durch die Verwendung des Volumenbruches ϕ_i des Solutemoleküls wird die Änderung des mittleren Mizellenradius durch die Beladung mit Solutemolekülen in die Modellierung miteinbezogen, während die Änderung der Aggregatgröße durch die Zunahme der Konzentration des Tensides nicht berücksichtigt wird.

Zur Untersuchung des Einflusses des Grenzflächenterms auf die Vorhersage wurden die Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen mit dem originalen COSMO-RS Modell und einem um den Grenzflächenterm erweiterten Modell (COSMO-RS-IF) berechnet und die Ergebnisse mit experimentellen Daten verglichen (vgl. Tab. A-17 und Tab. A-18). In Abb. 5-15 sind die Ergebnisse der Berechnungen für die drei Polyaromaten Naphthalin, Phenanthren und Pyren in Systemen mit verschiedenen nichtionischen Tensiden dargestellt. Die Ergebnisse der Berechnungen für verschiedene Tenside, die dabei verwendeten Werte für die Grenzflächenspannung σ und den Mizellenradius r_0 und die experimentellen Verteilungskoeffizienten sind in Tab. 5-7 enthalten.

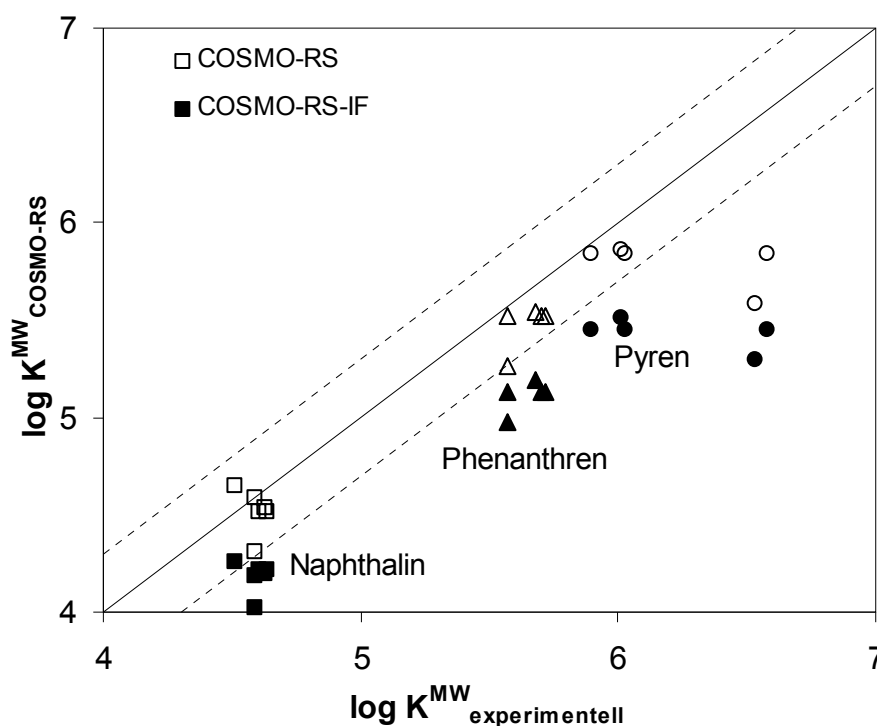
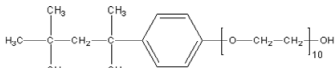

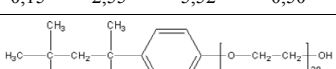


Abb. 5-15: Einfluss der Berücksichtigung des Grenzflächenbeitrages auf die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten der Polyaromaten Naphthalin (□, ■), Phenanthren (△, ▲) und Pyren (○, ●) in Systemen mit verschiedener nichtionischer Tensiden (lineare Struktur); T = 25°C; verwendete Parameter (σ , r_0) und exp. Daten in Tab. 5-7.

Tab. 5-7: Vergleich der Vorhersage der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Polyaromaten mit COSMO-RS und UNIFAC, bzw. COSMO-RS-IF und UNIFAC-IF in Systemen mit verschiedenen Tensiden; T = 25°C; $\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{OW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{OW}}|$; $\delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{OW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{OW}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{OW}}$.

Solute	exp. log K ^{MW}	COSMO-RS			COSMO-RS-IF			UNIFAC			UNIFAC-IF		
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	log K ^{MW}	Δ	δ / %	log K ^{MW}	Δ	δ / %	log K ^{MW}	Δ	δ / %
<div><div>Triton X-100</div><div></div><div>(σ = 30 mN/m *¹; r₀ = 4,4 nm *^{2,3}, v = 590 cm³/mol *¹⁶)</div></div>													
Naphthalin	4,64 * ⁴	4,52	0,12	2,63	4,21	0,43	9,22	4,97	0,33	7,11	4,65	0,01	0,22
	5,24 * ^{5,6}		0,72	13,78		1,03	19,62		0,27	5,15		0,59	11,26
	4,61 * ⁷		0,09	2,00		0,40	8,63		0,36	7,81		0,04	0,87
Phenanthren	5,70 * ⁴	5,52	0,18	3,21	5,13	0,57	10,07	6,35	0,65	11,40	5,95	0,25	4,39
	5,90 * ⁶		0,38	6,49		0,77	13,12		0,45	7,63		0,05	0,85
	5,57 * ⁷		0,05	0,95		0,44	7,97		0,78	14,00		0,38	6,82
Pyrene	5,72 * ⁸		0,20	3,55		0,59	10,38		0,63	11,01		0,23	4,02
	6,03 * ⁴	5,84	0,19	3,18	5,45	0,58	9,65	7,00	0,97	16,09	6,55	0,52	8,62
	5,90 * ⁷		0,06	1,05		0,45	7,66		1,10	18,64		0,65	11,02
	6,58 * ⁹		0,74	11,28		1,13	17,20		0,42	6,38		0,03	0,46
<div><div>Igepal CA 720</div><div></div><div>(σ = 35 mN/m *¹⁰; r₀ = 4,6 nm *¹¹, v = 646 cm³/mol *¹⁶)</div></div>													
Naphthalin	4,63 * ⁴	4,54	0,09	2,01	4,20	0,44	9,40	5,02	0,39	8,42	4,66	0,03	0,65
Phenanthren	5,68 * ⁴	5,54	0,14	2,54	5,20	0,48	8,54	6,39	0,71	12,50	5,95	0,27	4,75
Pyrene	6,01 * ⁴	5,86	0,15	2,55	5,52	0,50	8,24	7,03	1,02	16,97	6,54	0,53	8,82
<div><div>Triton X-305</div><div></div><div>(σ = 50 mN/m *¹²; r₀ = 5,7 nm *¹¹, v = 1344,4 cm³/mol *¹⁶)</div></div>													
Naphthalin	4,51 * ⁷	4,51	5,65	0,14	3,06	4,25	0,26	5,26	0,75	16,63	4,85	0,34	7,54
<div><div>Brij 30</div><div>C₁₂H₂₅(OCH₂CH₂)₄OH</div><div>(σ = 28 mN/m *¹³; r₀ = 2,6 nm *¹¹, v = 364,9 cm³/mol *¹⁶)</div></div>													
Naphthalin	4,59 * ⁴	4,31	0,28	6,06	4,02	0,57	12,44	4,75	0,16	3,49	4,24	0,35	7,63
Phenanthren	5,57 * ⁴	5,27	0,30	5,46	4,97	0,60	10,74	6,10	0,53	9,52	5,48	0,09	1,62
Pyrene	6,53 * ⁴	5,59	0,94	14,44	5,29	1,24	18,94	6,74	0,21	3,22	6,04	0,49	7,50
<div><div>Brij 35</div><div>C₁₂H₂₅(OCH₂CH₂)₂₃OH</div><div>(σ = 40 mN/m *¹⁴; r₀ = 4,4 nm *¹⁵, v = 1081,2 cm³/mol *¹⁶)</div></div>													
Naphthalin	4,59 * ⁷	4,59	0,001	0,02	4,18	0,41	8,93	5,13	0,54	11,76	4,70	0,11	2,40
<div><div>*¹ [Wu 1999]</div><div>*⁵ [Suslov 1995]</div><div>*⁹ [Zhou 2004]</div><div>*¹³ [Lin 1999]</div></div>													
<div><div>*² [Strelezky 1995]</div><div>*⁶ [Kim 2001]</div><div>*¹⁰ interpoliert aus Daten [Os 1993]</div><div>*¹⁴ [Hoshino 2003]</div></div>													
<div><div>*³ [Kumbhakar 2004]</div><div>*⁷ [Zhu 2003]</div><div>*¹¹ berechnet aus Daten [Tanford 1977]</div><div>*¹⁵ [Phillies 1995]</div></div>													
<div><div>*⁴ [Edwards 1991]</div><div>*⁸ [Li 2002]</div><div>*¹² [Manglik 2001]</div><div>*¹⁶ berechnet aus Gruppenbeitragsmethode [Durchschlag 1995]</div></div>													

Die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten der Polyaromaten ohne Berücksichtigung des Grenzflächenterms (ausgefüllte Symbole) zeigen eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. Die Einbeziehung des Grenzflächenterms in die Modellierung (nicht ausgefüllte Symbole) führt dazu, dass die Werte der Verteilungskoeffizienten etwa 6 - 10% kleiner berechnet werden, so dass die Qualität der Vorhersage deutlich reduziert wird. Ein Grund hierfür ist möglicherweise, dass die Besonderheiten der Tensidaggregate bereits durch die Struktur der Tensidmoleküle berücksichtigt werden. Für das Modellierungsvorgehen von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten ist festzuhalten, dass die Berücksichtigung der

Aggregatgröße bei der Modellierung zu einer Verschlechterung der Genauigkeit führt. Aus diesem Grund wird für die Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten das originale COSMO-RS Modell verwendet.

Die Modellierung der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Polyaromaten und anderer organischer Solutemoleküle wurde in der Arbeitsgruppe mit dem UNIFAC und einem um den Grenzflächenterm erweiterten Modell (UNIFAC-IF) durchgeführt [Mokrushina 2007, Buggert 2006]. Im Fall des UNIFAC Modells führt die Berücksichtigung der Aggregatgröße der Mizellen durch den Grenzflächenterm zu einer deutlichen Verbesserung der Modellierung (Tab. 5-7). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass bei der Modellierung mit dem COSMO-RS Modell die Besonderheiten der Aggregate durch die Struktur der Tensidmoleküle bereits berücksichtigt werden, was im Fall des UNIFAC Modells nicht der Fall ist. Weswegen ist die Verwendung des Grenzflächenterms bei der Modellierung der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit UNIFAC notwendig.

5.2.4 Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten: nichtionische Tenside

In den folgenden zwei Abschnitten wird das ermittelte Modellierungsvorgehen für die Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell validiert. Dazu wurden die nichtionischen Tenside Triton X-100 und Lutensol FSA10 ausgewählt.

Abb. 5-16 zeigt die Ergebnisse der Modellierung von Verteilungskoeffizienten verschiedener Solutemoleküle in einer wässrigen Lösung des Tensids Triton X-100. Die Zahlenwerte der vorhergesagten und experimentellen Verteilungskoeffizienten sind in Tab. A-17 zusammengestellt. Durch die gestrichelten Linien wird der mittlere Fehler der experimentellen Daten angegeben [Marangoni 1995]. Der Vergleich zeigt, dass die vorhergesagten und experimentellen Verteilungskoeffizienten gut übereinstimmen, insbesondere da bei der Vorhersage nur die lineare Konformation des Triton X-100-Moleküls berücksichtigt wurde. Der mittlere Fehler über alle betrachteten Solutemoleküle beträgt 9,5%. Ebenso wie im Fall der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten, ist innerhalb der einzelnen Soluteklassen zu erkennen, dass die Differenz zwischen den experimentellen und berechneten Verteilungskoeffizienten sowohl bei kleinen ($\log K^{\text{MW}} < 1,5$) als auch bei großen Werten ($\log K^{\text{MW}} > 5$) tendenziell größer ist als für Solutemoleküle mit einem Verteilungskoeffizienten im mittleren Bereich. In diesen beiden Bereichen ist

jedoch zu beachten, dass auch die experimentellen Werte sehr hydrophiler und sehr hydrophober Solutemoleküle mit einem größeren Fehler behaftet sind [Marangoni 1995, Abraham 1995].

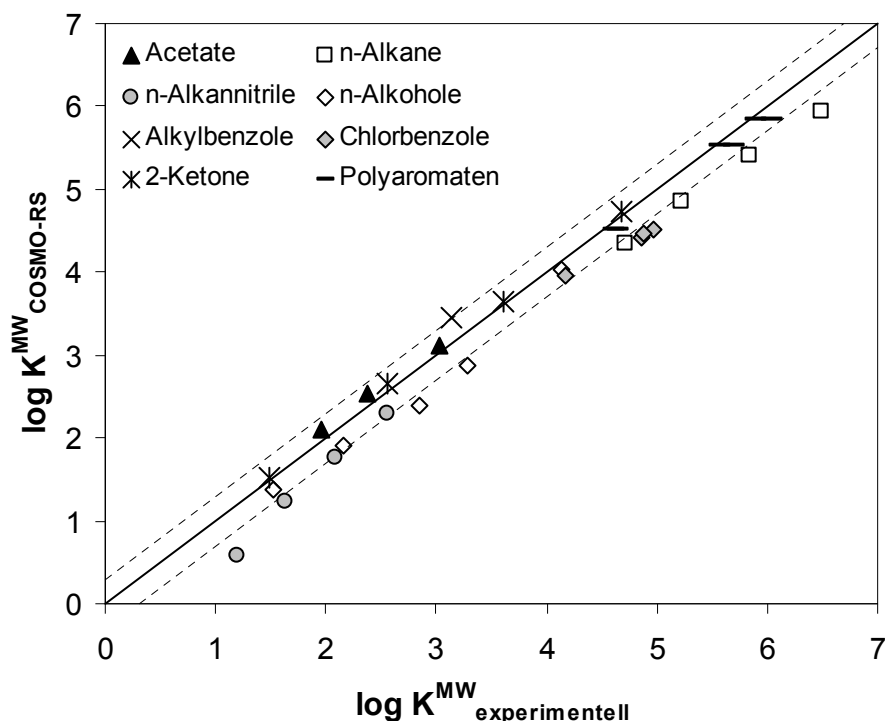


Abb. 5-16: Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen in wässrigen Triton X-100 Lösungen bei $T = 25^{\circ}\text{C}$; lineares Triton X-100, gewichtete Konformer-mischungen der Solutemoleküle; Werte in Tab. A-17.

Die Modellierungsergebnisse der zwei Modelle COSMO-RS und UNIFAC bzw. des um den Grenzflächenterm erweiterte UNIFAC-IF [Mokrushina 2007] werden in Tab. 5-8 gegenübergestellt. Im Vergleich zeigen sowohl UNIFAC-IF, also auch das COSMO-RS Modell gute Übereinstimmungen mit den experimentellen Daten. Insgesamt ist der mittlere Fehler bei der Vorhersage mit dem COSMO-RS Modell (10%) kleiner als bei der Berechnung mit dem UNIFAC Modell (17%), was durch die Betrachtung der einzelnen Soluteklassen noch bestätigt wird. Nur im Fall der Nitrile ist der mittlere Fehler größer als bei der Berechnung mit dem UNIFAC-IF Modell, jedoch kleiner als bei der Modellierung mit dem originalen UNIFAC Modell.

Tab. 5-8: Vergleich der Modellierungsergebnisse der Modelle COSMO-RS, UNIFAC-IF und original UNIFAC; T = 25°C; UNIFAC Daten aus [Mokrushina 2007]; exp. Daten aus [Suslov 1995]; *exp. Daten aus [Edwards 1991]; COSMO-RS: gewichtete Mischung der Solute konformere (Tab. A-17), lineares Triton X-100.

Solute	Exp log K ^{MW}	COSMO-RS		UNIFAC-IF ($\sigma=30$ mN/m; $r=4.4$ nm)		UNIFAC	
		log K ^{MW}	δ / %	log K ^{MW}	δ / %	log K ^{MW}	δ / %
Pentan	4,72	4,34	8,2	3,70	22	3,96	16
Hexan	5,23	4,86	7,1	4,12	21	4,43	15
Heptan	5,84	5,41	7,4	4,54	22	4,90	16
Oktan	6,50	5,94	8,7	4,97	24	5,37	17
Nonan	7,20	6,47	10	5,40	25	5,83	19
Dekan	7,70	6,99	9,2	5,84	24	6,30	18
Undekan	8,60	7,53	12	6,23	28	6,77	21
Dodekan	8,50	8,06	5,2	6,66	22	7,24	15
mittlerer relativer Fehler			8,6		23		17
Propanol	1,52	1,36	10	1,61	6,1	1,79	18
Butanol	2,15	1,91	11	2,03	5,4	2,26	5,0
Pentanol	2,84	2,39	16	2,46	13	2,73	4,0
Hexanol	3,29	2,88	12	2,89	12	3,19	3,0
Oktanol	4,14	4,02	2,9	3,75	9,5	4,13	0,31
mittlerer relativer Fehler			11		9,3		6,0
Ethylacetat	1,95	2,10	7,5	2,27	16	2,51	29
n-Propylacetat	2,37	2,54	7,0	2,70	14	2,97	25
n-Butylacetat	3,02	3,10	2,8	3,14	4,1	3,44	14
mittlerer relativer Fehler			5,8		11		23
Chlorbenzol	4,17	3,97	4,9	2,60	38	2,84	32
m-Dichlorbenzol	4,96	4,52	8,9	1,82	63	2,08	58
o-Dichlorbenzol	4,86	4,42	9,0	1,82	63	2,08	57
p-Dichlorbenzol	4,88	4,47	8,3	1,82	63	2,08	57
mittlerer relativer Fehler			7,8		57		51
2-Butanon	1,49	1,53	2,6	1,74	17	1,95	31
2-Hexanon	2,56	2,67	4,2	2,59	1,0	2,89	13
2-Oktanon	3,60	3,65	1,3	3,42	5,1	3,82	6,2
2-Dekanon	4,67	4,74	1,5	-	-	-	-
mittlerer relativer Fehler			2,4		7,6		17
Acetonitril	1,19	0,58	51	1,46	23	1,60	35
Propannitril	1,63	1,22	25	2,07	27	2,25	38
Butannitril	2,09	1,76	16	2,50	20	2,72	30
Pentannitril	2,56	2,29	11	2,93	15	3,19	25
mittlerer relativer Fehler			26		21		32
Naphthalin*	4,64	4,52	2,6	4,65	0,23	4,97	7,2
Phenanthren*	5,70	5,52	3,2	5,95	4,4	6,35	11
Pyren*	6,03	5,84	3,2	6,55	8,7	7,00	16
mittlerer relativer Fehler			3,0		4,4		12
mittlerer relativer Gesamtfehler (31 Punkte)			10		17		20

Neben dem Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten sind in der Literatur auch andere Möglichkeiten zur Beschreibung der Verteilung einer Substanz zwischen einer wässrigen und einer mizellaren Phase zu finden. Der extramizellare Anteil f_{ex} ermöglicht die Beschreibung der Verteilung eines Sutes in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration und ist wie folgt definiert [Gittel 2004]:

$$f_{ex} = \frac{n_i^W}{n_i^W + n_i^M} \quad (5.6)$$

Die Ergebnisse der Modellierung des extramizellaren Anteils sind in Abb. 5-17 dargestellt. In beiden dargestellten Systemen zeigen die berechneten Daten eine akzeptable Übereinstimmung mit den experimentellen Werten, wobei experimentelle Trends gut durch die Modellierung wiedergegeben werden. Im Experiment führt die Erhöhung der Tensidkonzentration zu einer Abnahme des extramizellaren Anteils, da die Anzahl der Mizellen im System zunimmt und somit mehr Solutemoleküle solubilisiert werden können.

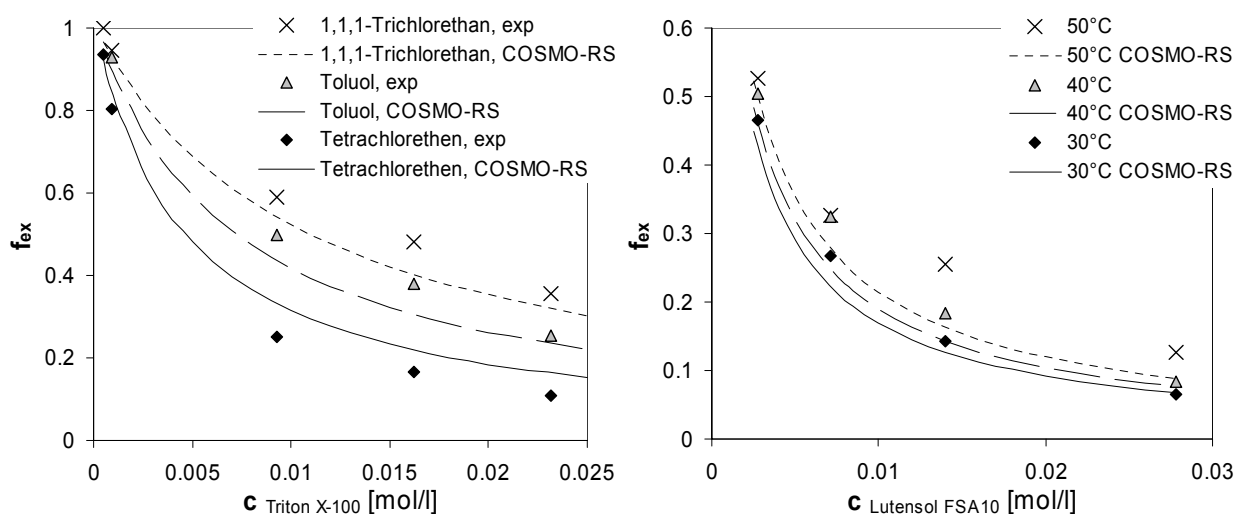


Abb. 5-17: Modellierung des extramizellaren Anteils; links: verschiedener Sutes in wässrigen Triton X-100 Lösungen (lineare Konformation des Triton X-100, exp. Daten aus [Vane 200], Werte in Tab. A-15; rechts: p-Xylol in wässrigen Lutensol FSA10 Lösungen bei verschiedenen Temperaturen (lineare Konformation des Lutensol FSA10; exp. Daten aus [Gittel 2004]; Werte in Tab. A-16).

Sowohl für die drei Solutemoleküle (1,1,1-Trichlorethan, Toluol und Tetrachlorethan) in wässrigen Triton X-100 Lösungen (Abb. 5-17, links) als auch für p-Xylol in wässrigen Lutensol-FAS10 Lösungen (Abb. 5-17, rechts) wird dieses Verhalten durch die Modellierungsergebnisse gut wiedergegeben. Ebenso wird der Einfluss der Temperatur (Abb.

5-17, rechts) auf die Verteilung des p-Xylol zwischen der wässrigen Phase und den Lutensol FAS10- Mizellen richtig durch das COSMO-RS Modell beschrieben. Sowohl im Experiment, als auch bei der Modellierung nimmt der extramizellare Anteil mit steigender Temperatur zu. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Verteilung verschiedenster Solutemoleküle in wässrigen Systemen nichtionischer Tenside mit dem COSMO-RS Modell sowohl qualitativ, als auch quantitativ vorhergesagt werden kann.

5.2.5 Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten: ionische Tenside

Der Vorteil des COSMO-RS Modell ist die Tatsache, dass die Modellierung von Systemen, die ionische Substanzen enthalten, z.B. ionische Flüssigkeiten [Jork 2006], prinzipiell möglich ist. Das bietet die Möglichkeit auch Verteilungskoeffizienten in wässrigen Lösungen ionischer Tenside mit COSMO-RS zu modellieren. Zur Validierung der Vorhersage von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten wässriger Lösungen ionischer Tenside wurde das anionische Tensid Sodiumdodecylsulfat (SDS) und das kationische Tensid Dodecyltrimethylammoniumbromid (DTAB) ausgewählt. Für beide Tenside sind in der Literatur experimentelle Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten vorhanden [Abraham 1995, Vitha 1996, Treiner 1986]. Auf Grund der Molekülgröße dieser zwei Tenside ist eine Konformeranalyse durchführbar, so dass gewichtete Mischungen der Tensidkonformere bei der Modellierung mit COSMO-RS verwendet werden können. Die Verteilungskoeffizienten wurden wieder für verschiedene homologe Reihen organischer Solutemoleküle vorhergesagt und die Ergebnisse mit experimentellen Werten verglichen.

Die Ergebnisse der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten in wässrigen SDS- Lösungen sind in Abb. 5-18 dargestellt. In Tab. 5-9 sind die Zahlenwerte der berechneten und experimentellen Verteilungskoeffizienten sowie die Fehler der Vorhersage zusammengefasst. Insgesamt zeigen die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten. Der mittlere Gesamtfehler beträgt 13 %. Auch für das Tensid SDS ist aus Tab. 5-9 erkennbar, dass die Modellierung unabhängig von der gewichteten Konformermischung der Solutemoleküle ist.

Die Vorhersageergebnisse für das kationische Tensid DTAB sind in Abb. 5-19 dargestellt und in Tab. 5-10 zusammengefasst. Für dieses Tensid zeigen die berechneten Verteilungskoeffizienten eine akzeptable Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur, bei denen die Verteilungskoeffizienten aus der Abhängigkeit der cmc von der Konzentration

eines nichtionischen Additivs abgeleitet wurden [Treiner 1986]. Der mittlere Fehler aller verwendeten Solutemoleküle beträgt in diesem Fall 14%. Allerdings sind für einzelne Soluteklassen, z.B. die Amide oder Amine, große Abweichungen zwischen Literatur und Modellierung erkennbar. Für die Alkohole und Ketone stimmen die modellierten Verteilungskoeffizienten der einfachen monofunktionalen Solutemoleküle gut mit den Literaturdaten überein, während sich für Moleküle, die mehr als eine Funktionalität tragen, deutliche Abweichungen ergeben.

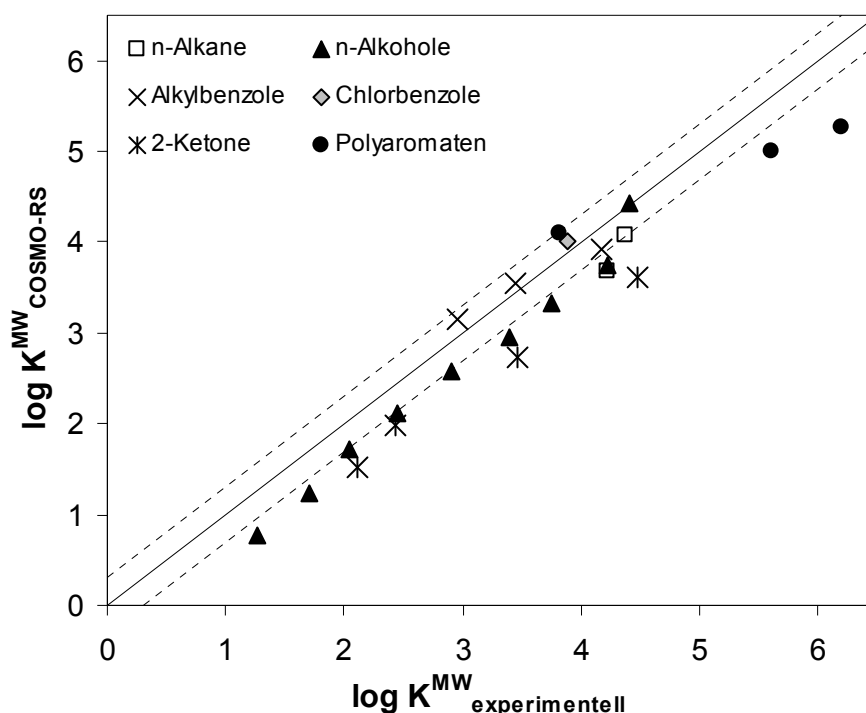


Abb. 5-18: Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen in wässrigen SDS Lösungen bei $T = 25^{\circ}\text{C}$; gewichtete Konformermischungen (gew. Konformermischung 1) der Solutemoleküle und des SDS (28 Konformere); Werte in Tab. 5-9.

Insgesamt sind die geringen mittleren Fehler bei der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten von wässrigen Lösungen der zwei ionischen Tenside SDS und DTAB bemerkenswert. Sie bekräftigen zusammen mit den sehr guten Ergebnissen bei der Modellierung von n-Oktanol/Wasser- und Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten wässriger Lösungen nichtionischer Tenside, dass das COSMO-RS Modell und das in dieser Arbeit entwickelte Vorgehen geeignet sind, die Verteilung eines organischen Solutes zwischen einer hydrophilen und einer hydrophoben Phase zu modellieren.

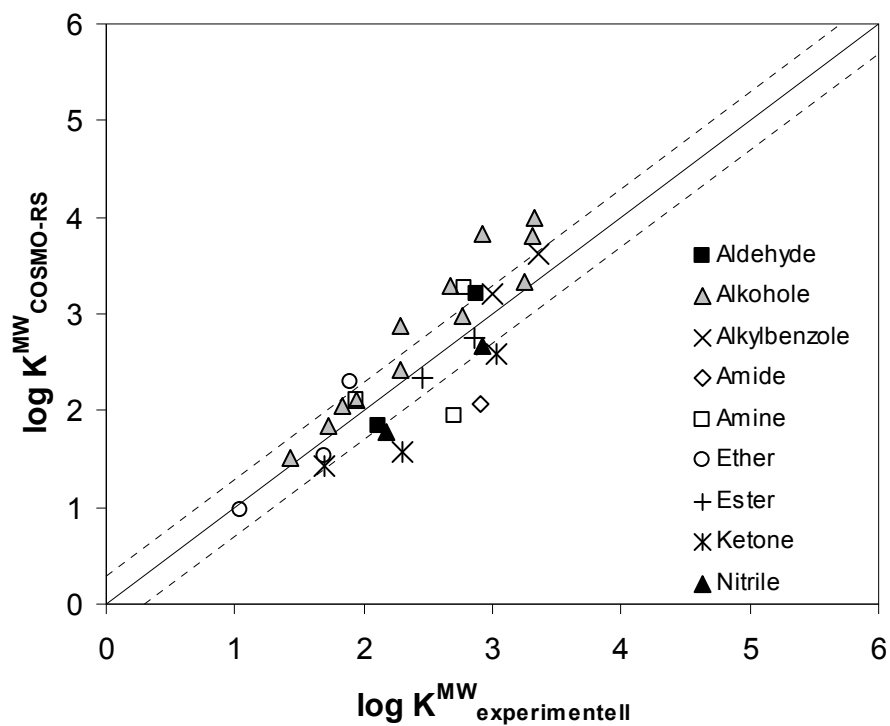


Abb. 5-19: Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen in wässrigen DTAB Lösungen bei $T = 25^\circ\text{C}$; gewichtete Konformermischungen der Solutemoleküle und des DTAB (8 Konformere); Werte in Tab. 5-10.

$$\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{OW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{OW}}|; \delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{OW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{OW}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{OW}}.$$

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,22	3,67	0,55	13,06	0,25/ 1	4	3,67	0,55	12,96	0,5/ 1	3
Hexan	4,38	4,08	0,30	6,76	0,25/ 1	11	4,09	0,29	6,74	0,5/ 1	6
mittlerer relativer Fehler				9,91							
Methanol	1,27	0,77	0,50	39,13							
Ethanol	1,71	1,24	0,47	27,66	0,25/ 1	2	1,24	0,48	27,78	0,5/ 1	2
Propanol	2,04	1,73	0,31	15,29	0,25/ 1	4	1,72	0,32	15,69	0,5/ 1	3
Butanol	2,44	2,12	0,32	13,28	0,25/ 1	9	2,14	0,30	12,38	0,5/ 1	7
Pentanol	2,91	2,57	0,34	11,65	0,25/ 1	22	2,54	0,37	12,75	0,5/ 1	18
Hexanol	3,39	2,96	0,44	12,83	0,5/ 1	30					
Heptanol	3,74	3,33	0,41	10,96	1/ 1,5	14					
Oktanol	4,22	3,75	0,47	11,18	1/ 1,5	17					
Dekanol	4,41	4,43	0,02	0,48	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				15,83							
Benzol	2,95	3,15	0,20	6,78							
p-Xylol	4,17	3,93	0,24	5,80							
Toluol	3,45	3,54	0,09	2,61							
Ethylbenzol*	3,91	3,91	0,001	0,09	0,25/ 1	2	3,92	0,01	0,02	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol*	4,34	4,32	0,03	0,62	0,25/ 1	3	4,24	0,11	2,47	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol*	4,76	4,69	0,07	1,57	0,25/ 1	7	4,71	0,06	1,24	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				2,91							
o-Dichlorbenzol	3,89	4,00	0,11	2,90							
mittlerer relativer Fehler				2,90							
2-Butanon	2,11	1,53	0,58	27,58	0,25/ 1	2	1,48	0,63	29,81	0,5/ 1	1
2-Pentanon	2,43	1,98	0,45	18,64	0,25/ 1	4	1,99	0,45	18,31	0,5/ 1	4
2-Hexanon*	3,11	2,32	0,79	25,52	1/ 1,5	3	2,37	0,74	23,68	0,5/ 1	12
2-Heptanon	3,46	2,73	0,73	21,07	0,5/ 1	24	2,74	0,72	20,87	1/ 1,5	6
2-Nonanon*	4,47	3,61	0,86	19,27	1/ 1,5	14					
mittlerer relativer Fehler				22,42							
Butannitril	2,38	1,83	0,55	23,11	0,25/ 1	2	1,83	0,55	23,19	0,5/ 1	2
mittlerer relativer Fehler				23,11							
Naphthalin	3,81	4,09	0,28	7,40							
Phenanthren	5,60	5,00	0,60	10,66							
Pyrene	6,20	5,26	0,94	15,18							
mittlerer relativer Fehler				11,08							
mittlerer relativer Gesamtfehler (27 Punkte)				13,00							

Tab. 5-10: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS;
 T=25°C; gewichtete Mischung der 8 DTAB- Konformere aus der Konformeranalyse mit
 HyperChem; exp. Daten aus [Treiner 1987]; $\Delta = |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}|$;
 $\delta = 100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{MW}}$	COSMO-RS			Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
		$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$		
1- Butanal	2,11	1,84	0,27	12,75	0,25/ 0,5	6
Benzaldehyd	2,87	3,20	0,33	11,60	0,25/ 0,5	4
mittlerer relativer Fehler				12,18		
Ethanol	1,43	1,50	0,07	5,03	0,25/ 1	2
1- Propanol	1,83	2,05	0,22	11,80	0,5/ 1	2
2- Propanol	1,73	1,84	0,11	6,30	0,5/ 1	2
1- Butanol	2,28	2,43	0,15	6,49	0,25/ 1	9
tert- Butanol	1,95	2,10	0,15	7,85	0,5/ 1	2
1- Pentanol	2,76	2,97	0,21	7,57	0,25/ 1	22
1- Hexanol	3,25	3,34	0,09	2,62	0,5/ 1	30
Butoxyethanol	2,28	2,89	0,61	26,54	1/ 1,1	5
2-Phenoxyethanol	2,93	3,83	0,90	30,65	0,5/ 1	5
3- Phenoxy-1-propanol	3,31	3,81	0,50	15,02	0,25/ 0,5	8
Benzylalkohol	2,67	3,28	0,61	22,92	0,25/ 0,5	2
Phenol	3,33	3,99	0,66	19,67		
mittlerer relativer Fehler				13,54		
Benzol	3,00	3,21	0,21	7,07		
Toluol	3,36	3,62	0,26	0,77		
mittlerer relativer Fehler				7,42		
Phenylacetamid	2,90	2,06	0,84	28,93	0,25/ 0,5	4
mittlerer relativer Fehler				28,93		
Diethylamin	1,94	2,10	0,16	8,30	0,25/ 0,5	3
Triethylamin	2,79	3,28	0,49	17,46	0,25/ 0,5	12
Benzylamin	2,70	1,96	0,75	27,59	0,25/ 0,5	2
mittlerer relativer Fehler				17,78		
Dioxan	1,04	0,97	0,07	6,44	0,5/ 1	2
Tetrahydrofuran	1,70	1,52	0,18	10,53	0,25/ 0,5	1
Diethylether	1,90	2,31	0,41	21,32	0,25/ 0,5	3
mittlerer relativer Fehler				12,76		
Propylacetat	2,45	2,33	0,12	4,98	0,25/ 1	10
Ethylbutyrat	2,86	2,74	0,12	4,09	0,5/ 1	10
mittlerer relativer Fehler				4,54		
2-Butanon	1,70	1,43	0,27	16,00	0,25/ 1	2
Cyclohexanon	2,30	1,58	0,72	31,26	0,25/ 0,5	2
Acetophenon	3,03	2,59	0,44	14,55	0,25/ 0,5	2
mittlerer relativer Fehler				20,61		
Butannitril	2,18	1,78	0,40	18,44	0,25/ 1	2
Benzonitril	2,93	2,66	0,27	9,15		
mittlerer relativer Fehler				13,79		
mittlerer relativer Gesamtfehler (30 Punkte)				14,02		

5.3 Ermittlung der Konformere mittels MD-Simulation

Die Konformeranalyse mit semiempirischen oder Kraftfeldmethoden ist besonders für große komplexe Moleküle, z.B. Wirkstoffe, Tenside und vor allem Lipide, sehr rechenzeitintensiv (vgl. Tab. 5-6). Eine andere Möglichkeit ist die Suche von Konformeren mit Methoden der Molekular Dynamik, deren zusätzlicher Vorteil es ist, dass die Konformere eines Moleküls in Gegenwart eines umgebenden Lösungsmittels ermittelt werden. Dieser Zustand entspricht der Realität in einer Lösung, bei der die Solute- oder Wirkstoffmoleküle von Lösungsmittelmolekülen umgeben sind. Im Fall der Konformeranalyse mit Kraftfeld- oder semiempirischen Methoden wird die Konformeranalyse im Vakuum, d.h. ohne Vorhandensein anderer Moleküle, durchgeführt. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Maginn (University of Notre Dame, USA) wurden für die drei Wirkstoffmoleküle 6-Aminopenicillinsäure, Penicillin G und Ampicillin und das nichtionische Tensid Triton X-100 MD-Simulationen durchgeführt. Um charakteristische Konformere dieser Moleküle in einer hydrophilen bzw. einer hydrophoben Phase zu ermitteln, wurden die Lösungsmittel Wasser und n-Oktanol bei den Simulationen verwendet. Die Details der MD-Simulationen sind in einer gemeinsamen Veröffentlichung enthalten [Buggert 2007]. Als Ergebnis liefern die MD-Simulationen für jeden Wirkstoff und das Tensid je 50 Konformere pro Lösungsmittel, deren Geometrien bereits während der MD-Simulation in Wasser bzw. n-Oktanol optimiert wurden. Zur Berechnung der Ladungsdichteverteilung, die für die eigentliche Modellierung der Verteilungskoeffizienten mit dem COSMO-RS Modell nötig ist, wurde für jedes einzelne Konformer eine Single-Point DFT- Rechnung unter COMSO-Randbedingungen durchgeführt.

5.3.1 Wirkstoffkonformere

Die Strukturen, Ladungsverteilungen und die σ -Profile der Konformere mit der geringsten Energie der Wirkstoffe sind in Abb. 5-20 dargestellt. Wie erwartet, ist erkennbar, dass sich die Strukturen der Konformere mit der geringsten Energie aus den MD-Simulationen mit n-Oktanol (B) bzw. Wasser (C) ergeben, deutlich vom Konformer mit der geringsten Energie aus der Konformeranalyse mit HyperChem (A) unterscheiden.

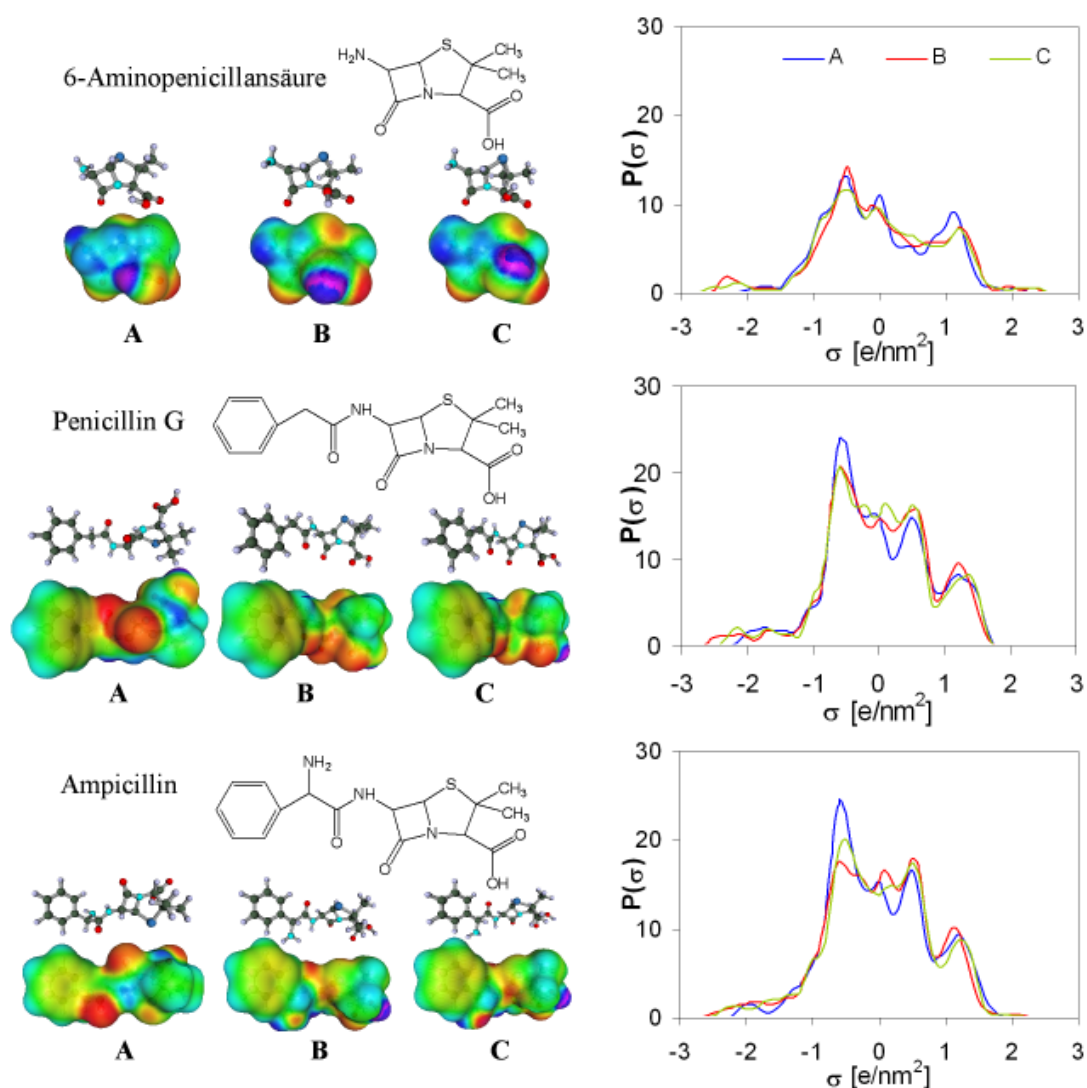


Abb. 5-20: Strukturen, Ladungsverteilungen und σ -Profile der Konformere mit der geringsten Energie der Wirkstoffe 6-Aminopenicillansäure, Penicillin G und Ampicillin; A: Konformer mit der geringsten Energie aus der Konformeranalyse mit HyperChem (Amber 94), B: Konformer mit der geringsten Energie aus MD-Simulation mit n-Oktanol und C: Konformer mit der geringsten Energie aus MD-Simulation mit Wasser; links: blau $\sigma < -1,5$ e/nm², grün: $\sigma = 0$ e/nm², rot: $\sigma > 1,5$ e/nm².

Für die 6-Aminopenicillansäure ist dieser Unterschied besonders am Wasserstoffatom der Carboxylgruppe ersichtlich. Bei dem Konformere mit der geringsten Energie aus der Konformeranalyse mit HyperChem weist dieses Wasserstoffatom zum Stickstoff des β -Lactam-Ringes, während es bei den Konformeren aus den MD-Simulationen so ausgerichtet ist, dass es vom Stickstoffatom des β -Lactam-Ringes weg weist. Dieser Unterschied in der Struktur führt zu Regionen mit stark negativen Ladungen (dunkelblau), die bei den Konformeren aus den MD-Simulationen deutlich ausgeprägter sind als bei den Konformeren aus der Konformeranalyse mit HyperChem. Die stärkere Ausbildung solcher

Ladungen zeigt sich in den σ -Profilen der Konformere aus den MD-Simulationen durch das Vorhandensein von Segmenten mit stark negativen Ladungen ($\sigma < -2$).

Im Fall der Konformere des Penicillin G aus den MD-Simulationen sind die Sauerstoffatome der zwei C=O- Bindungen parallel zueinander ausgerichtet und befinden sich in einer Ebene mit dem aromatischen Benzolring. Im Gegensatz dazu wirkt die Struktur des Konformers aus der Konformeranalyse mit HyperChem verdreht. Der aromatische Benzolring, der β -Lactam-Ring und der Thiazolidin-Ring stehen nahezu senkrecht aufeinander. Die Konformere aus den MD-Simulationen zeigen auch in diesem Fall Regionen mit stark negativen Ladungen, die in den σ -Profilen der Konformere aus den MD-Simulationen durch das Vorhandensein von Segmenten im Bereich $\sigma < -2$ wiedergegeben werden.

Für den Wirkstoff Ampicillin sind die gleichen Tendenzen wie bei Penicillin G erkennbar. Die primäre Aminogruppe, die C=O- Bindung und der aromatische Ring befinden sich bei den Konformeren aus den MD-Simulationen in einer Ebene, während der aromatische Benzolring und der β -Lactam-Ring gegeneinander verdreht sind. Im Gegensatz zu den Konformeren aus den MD-Simulationen zeigt das Konformer aus der Konformeranalyse mit HyperChem ausgedehntere Regionen mit schwach negativer Ladung (hellblau). Im σ -Profil führt das zu einer großen Anzahl von Segmenten mit einer schwach negativen Ladung ($-1 < \sigma < 0$).

Für die Modellierung der Verteilungskoeffizienten werden die gewichteten Mischungen der Konformere aus der Konformeranalyse mit HyperChem und aus den MD-Simulationen eingesetzt. Ein weiterer physikalisch sinnvoller Ansatz ist es verschiedene gewichtete Konformermischungen in den zwei Phasen des Systems zu verwenden. Bei diesem Modellierungsansatz wird die gewichtete Mischung der Konformere aus der MD-Simulation mit n-Oktanol in der oktanolreichen und die Konformermischung aus der MD-Simulation mit Wasser in der wässrigen Phase berücksichtigt. Die Modellierungsergebnisse der n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe werden in Tab. 5-11 mit den Werten einer QSAR- Methode [ACD/Labs 2007] verglichen. Der Grund für den Vergleich mit Ergebnissen einer QSAR- Methode ist auch in diesem Fall, dass die in der Literatur zugänglichen n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe in Gegenwart von Puffern vermessen sind. Nur für den Wirkstoff Penicillin G wird von Hansch et al. [Hansch 1995a] ein experimenteller Verteilungskoeffizient angegeben, der in einem pufferfreien System vermessen wurde.

Tab. 5-11: Vergleich der berechneten n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe 6-Aminopenicillansäure, Penicillin G und Ampicillin; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992];

Phasenzusammensetzung nach [Danas 1992],						
Wirkstoff	Log K ^{ow}				QSAR* [ACD/Labs 2007]	Exp [Hansch 1995a]
	Verwendete Konformere aus					
	HyperChem	MD n-Oktanol	MD Wasser	MD O/W ⁺		
6- Aminopenicillansäure	0,78	0,24	0,34	0,37	0,46 ± 0,80	
Penicillin G	2,08	1,89	1,93	2,21	2,49 ± 0,20	2,65
Ampicillin	2,41	2,73	2,47	2,48	2,17 ± 0,32	

⁺ Konformere aus dem MD-Simulation in n-Oktanol in der oktanolreichen Phase und Konformer aus der MD-Simulation in Wasser in der wasserreichen Phase verwendet

* Werte für nicht dissoziierte Moleküle gerechnet

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe abhängig von den verwendeten gewichteten Konformermischungen unterscheiden. Für den Wirkstoff 6-Aminopenicillansäure stimmen alle mit COSMO-RS modellierten Verteilungskoeffizienten mit dem Wert der QSAR- Methode im Rahmen des angegebenen Fehlers überein, auch wenn die Verwendung der Konformere aus der Konformeranalyse mit HyperChem zu einem deutlich höheren Verteilungskoeffizienten führt als für die gewichteten Konformermischungen aus den MD-Simulationen. Die gute Wasserlöslichkeit der 6-Aminopenicillansäure zeigt sich in kleinen Werten der vorhergesagten Verteilungskoeffizienten. Die σ -Profile der drei Konformere mit der geringsten Energie der 6-Aminopenicillansäure aus der Konformeranalyse mit HyperChem und den MD-Simulationen mit n-Oktanol bzw. Wasser und das gespiegelte σ -Profil von Wasser sind in Abb. 5-21 dargestellt. Das σ -Profil des polaren Wassermoleküls zeigt ausgeprägte Peaks für Segmente mit positiven und negativen Ladungen mit denen die Segmente des Wirkstoffmoleküls Wechselwirkungen eingehen können. Im Bereich der negativen Ladungen ($-2 < \sigma < -1$) unterscheiden sich die drei σ -Profile der Wirkstoffkonformere kaum bzw. ist die Anzahl der Segmente in diesem Bereich für alle drei Strukturen nahezu gleich. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die σ -Profile der drei Wirkstoffkonformere im Bereich positiver Ladungen ($1 < \sigma < 2$). In diesem Bereich ist die Anzahl der Segmente des Konformeres aus der Konformeranalyse mit HyperChem geringer als die Segmentanzahl des Konformeres aus der MD-Simulation mit Wasser, die wiederum etwas geringer ist als die Anzahl der Segmente des Konformers aus der MD-Simulation mit n-Oktanol. Dies kann im Fall des Konformers aus der Konformeranalyse mit HyperChem zu einer Unterschätzung der Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel und damit zu einer Überschätzung des Verteilungskoeffizienten dieses Konformers führen.

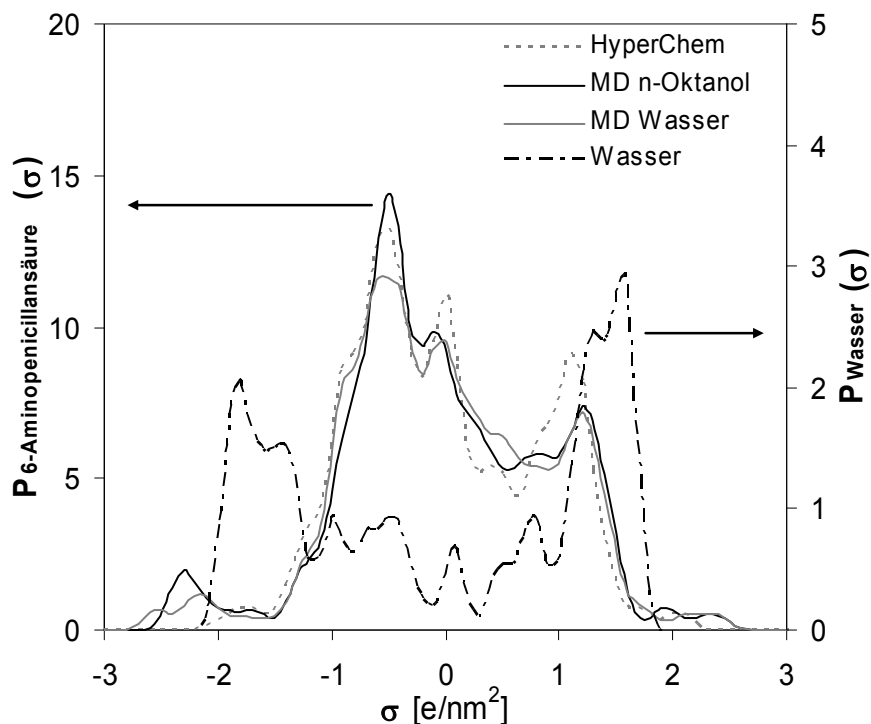


Abb. 5-21: σ -Profile der Konformere mit der geringsten Energie der 6-Aminopenicillansäure aus der Konformeranalyse mit HyperChem und den MD-Simulationen mit n-Oktanol und Wasser und gespiegeltes σ -Profil von Wasser.

Für den Wirkstoff Penicillin G ergeben die Berechnungen, bei denen die gleiche gewichtete Konformermischung in beiden koexistierenden flüssigen Phasen verwendet wird, nahezu gleiche Werte für den n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten. Die beste Übereinstimmung zwischen den mit COSMO-RS vorhergesagten Wirkstoffverteilungskoeffizienten mit den Werten der QSAR- Methode zeigt sich, wenn bei der Modellierung Konformere aus der MD-Simulation mit n-Oktanol in der oktanolreichen Phase und Konformere aus den MD-Simulation mit Wasser in wässrigen Phase verwendet werden. Tendenziell führt dieses Modellierungsvorgehen auch zu einer besseren Übereinstimmung mit dem experimentellem Verteilungskoeffizienten des Penicillin G. Dieser Ansatz ist der Realität am nächsten und ist die Methode der Wahl, wenn MD- Simulationen zur Ermittlung von Konformeren verwendet werden.

Die Vorhersageergebnisse für den Wirkstoff Ampicillin der gewichteten Mischung der Konformere aus der Konformeranalyse mit HyperChem und aus der MD-Simulation mit Wasser stimmen mit dem QSAR- Wert im Rahmen des angegebenen Fehlers des Verteilungskoeffizienten überein, während der Verteilungskoeffizient mit der gewichteten Mischung der Konformere aus der MD-Simulation mit n-Oktanol zu groß vorhergesagt wird.

Da sich Ampicillin gemäß des Verteilungskoeffizienten in der oktanolreichen Phase des Systems anreichert, ist es sinnvoll die σ -Profile der drei Energieminimumkonformere des Ampicillins und das gespiegelte σ -Profil des n-Oktanols zu vergleichen (Abb. 5-22).

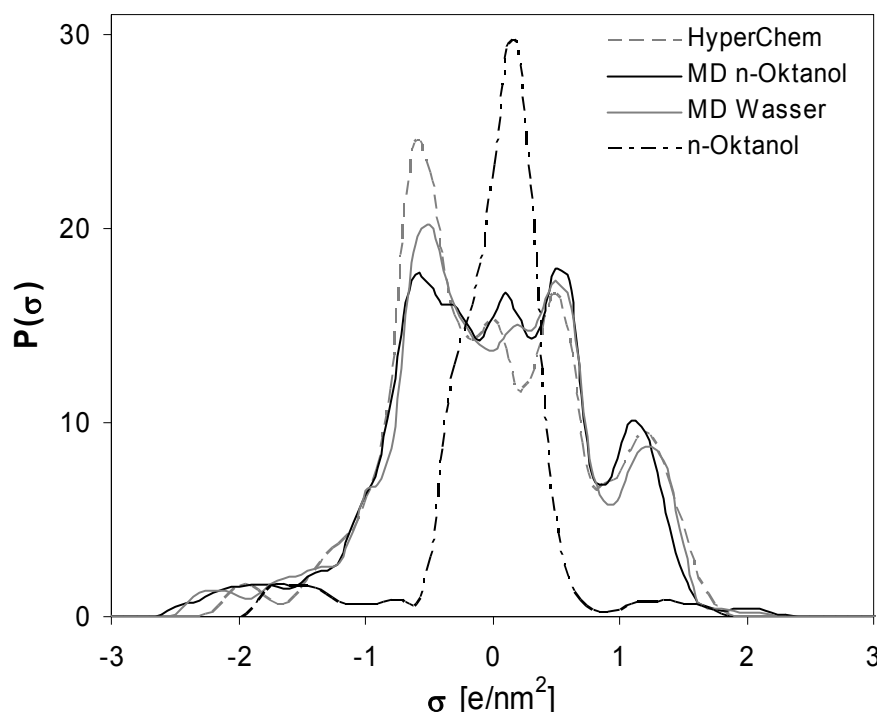


Abb. 5-22: σ -Profile der Konformere mit der geringsten Energie des Ampicillins aus der Konformeranalyse mit HyperChem und den MD-Simulationen mit n-Oktanol und Wasser und gespiegeltes σ -Profil von n-Oktanol.

Das n-Oktanolmolekül trägt zu einem großen Anteil neutrale Ladungen, was zu dem ausgeprägten Peak im σ -Profil bei $\sigma = 0$ führt. Insgesamt ist die Anzahl der neutralen Segmente für das Konformer mit der geringsten Energie des Ampicillins aus der MD-Simulation mit n-Oktanol am geringsten, auch wenn es einen Peak nahe dem Peakmaximum des n-Oktanols aufweist. Dies kann zur Unterschätzung der Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff- und Lösungsmittelmolekülen und damit zur Überschätzung des Verteilungskoeffizienten führen.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass nur die Unterschiede in den σ -Profilen der Konformere mit der geringsten Energie der Wirkstoffe diskutiert wurden, die jedoch die Gewichtung der Konformer dominieren. Bei der Vorhersage der Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe mit COSMO-RS wurden jedoch die gewichteten Mischungen der Konformere verwendet, so dass die berechneten Werte von den σ -Profilen aller an der Rechnung beteiligten Konformere abhängig sind.

5.3.2 Tensidkonformere

Besonders für große Moleküle, wie Tenside oder Lipide, ist die Suche nach Konformeren mit MD-Simulationen interessant, da eine Konformeranalyse mit Kraftfeld- oder semiempirischen Methoden zu rechenzeitintensiv ist. Die Strukturen, Ladungsdichteverteilungen und σ -Profile des Triton X-100 sind in Abb. 5-23 dargestellt. Wie erwartet, wirken die zwei Konformere mit der geringsten Energie aus den MD-Simulationen mit n-Oktanol (B) und Wasser (C) stark verknäult, verglichen mit dem linearen Triton X-100 Molekül (A). Die hydrophoben Molekülteile dieser zwei Konformere aus den MD-Simulationen unterscheiden sich nur gering. Der wesentlichste Unterschied zwischen diesen Konformationen ist im Bereich der polaren Kopfgruppe zu erkennen. Die Kopfgruppe des Konformers aus der MD-Simulation mit Wasser (C) ist stärker verknäult und weniger gestreckt als im Fall des Konformers aus der MD-Simulation mit n-Oktanol (B). Die Sauerstoffatome der Kopfgruppe sind in diesem Fall (C) so angeordnet, dass sich große polare Bereiche ergeben. Im Gegensatz dazu ist die polare Kopfgruppe im Fall des Konformers aus der MD-Simulation mit n-Oktanol (B) so gekrümmt, dass die polaren Bereiche reduziert werden. Dieser Unterschied ist auch in den σ -Profilen dieser zwei Konformationen erkennbar.

Im Bereich positiv geladener Oberflächensegmente ($\sigma > 1$) ist das Peakmaximum des Konformers mit der geringsten Energie (C) aus der MD-Simulation mit Wasser leicht zu positiveren Ladungen verschoben, d.h. es existieren in diesem Fall mehr Segmente die stark positive Ladungen tragen. Im Gegensatz dazu ist das Peakmaximum der linearen Struktur des Triton zu neutralen Ladungen verschoben ($\sigma \approx 1$). Durch die regelmäßige Anordnung der Sauerstoffatome in der linearen Kopfgruppe entstehen kleine Regionen mit positiven Ladungen und größere Übergangsbereiche mit schwach positiv geladenen Segmenten (gelbe Bereiche der Ladungsverteilung). Im Bereich neutraler Oberflächensegmente ($-1 < \sigma < 1$) unterscheiden sich die σ -Profile der Tensidkonformere aus den MD-Simulationen stark vom σ -Profil des linearen Triton X-100. Auf Grund der linearen Struktur weist es mehr neutrale Segmente auf, als die zwei verknäulten Strukturen aus den MD-Simulationen. Der größte Unterschied zwischen den σ -Profilen der Triton X-100 Konformationen ist im Bereich negativ geladener Segmente ersichtlich ($\sigma < -1$). In diesem Bereich weist das lineare Triton einen ausgeprägten Peak auf, der durch das stark positiv polarisierte Wasserstoffatom am Ende der Kopfgruppe verursacht wird. Alle diskutierten Unterschiede der σ -Profile haben

einen Einfluss auf die Berechnung der intermolekularen Wechselwirkungen und damit direkt auf die Vorhersage der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS.

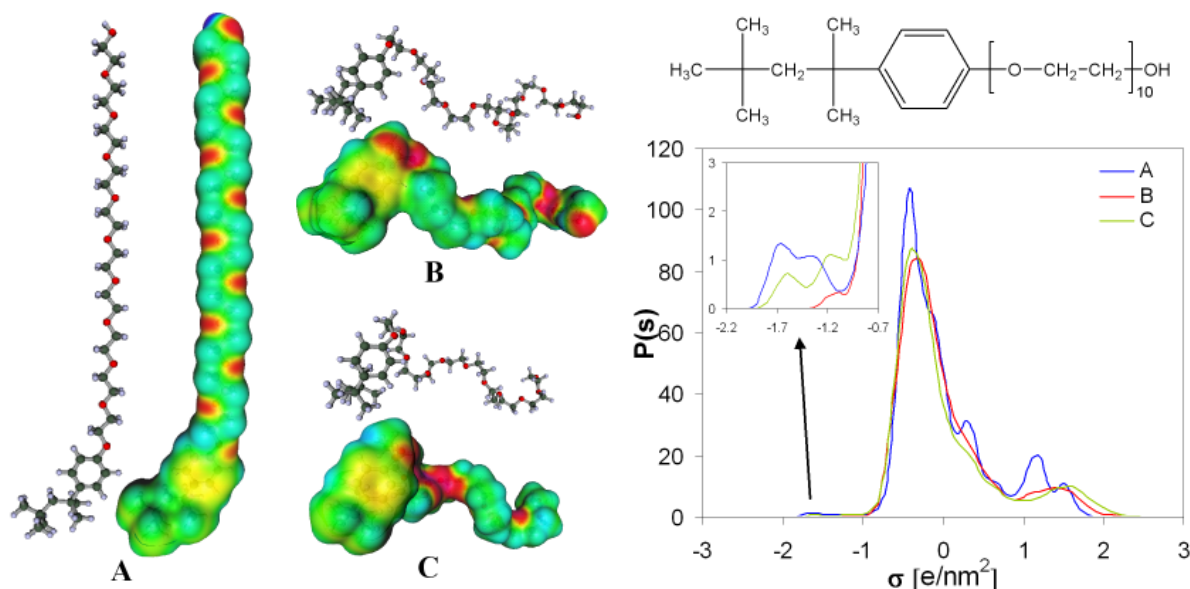


Abb. 5-23: Strukturen, Ladungsverteilungen und σ -Profile der Konformere mit der geringsten Energie des Triton X-100; A: lineare Konformation des Triton X-100, B: Konformer mit der geringsten Energie aus MD-Simulation mit n-Oktanol und C: Konformer mit der geringsten Energie aus MD-Simulation mit Wasser; links: blau $\sigma < -1,5 \text{ e/nm}^2$, grün: $\sigma = 0 \text{ e/nm}^2$, rot: $\sigma > 1,5 \text{ e/nm}^2$.

In Tab. 5-12 sind die Ergebnisse der Berechnungen mit dem linearen Triton X-100 bzw. mit den gewichteten Konformermischungen aus den MD-Simulationen zusammengestellt. Eine Modellierung der Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten unter Verwendung der in n-Oktanol ermittelten Konformere zur Beschreibung des Tensids in der mizellaren Phase und der in Wasser gefundenen Tensidkonformere in der wässrigen Phase konnte aus programmtechnischen Gründen nicht durchgeführt werden. Durch die große Anzahl der Konformere wird in der verwendeten COSMOtherm Version die maximale Anzahl der Segmente überschritten, so dass für diesen Fall keine Vorhersage möglich ist.

Der Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass die vorhergesagten Verteilungskoeffizienten stark mit dem verwendeten Tritonkonformer bzw. den gewichteten Konformermischungen variieren. Bei Verwendung der gewichteten Mischung der Konformere aus der MD-Simulation mit n-Oktanol kann der mittlere relative Fehler von 9,3 % für die lineare Struktur bzw. 10% für die gewichtete Mischung der Konformere aus der MD-Simulation mit Wasser auf 6,8 % gesenkt werden. Für die einzelnen Soluteklassen zeigt sich der Einfluss der verwendeten Tensidkonformere besonders für die Solutes, die selber in der Lage sind Konformere auszubilden, z.B. Alkohole, Alkane und Alkannitrile. Die unter Verwendung der

gewichteten Mischung der Tritonkonformere aus der MD-Simulation mit n-Oktanol vorhergesagten Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten sind in Abb. 5-24 über den experimentellen Werten aufgetragen. Die gestrichelten Linien geben den mittleren Fehler der experimentellen $\log K^{\text{MW}}$ - Werte an [Marangoni 1995].

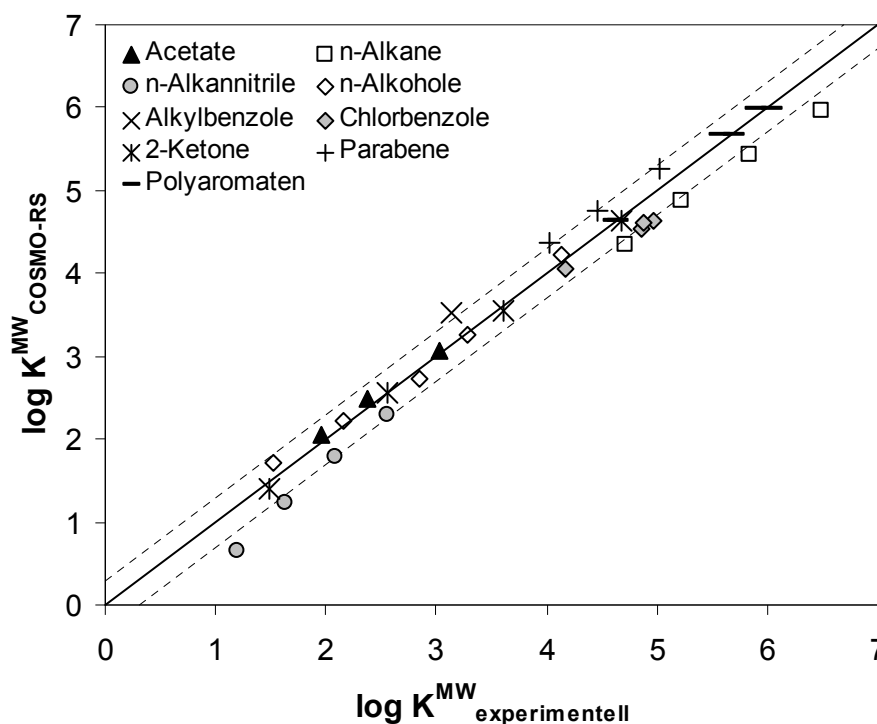


Abb. 5-24: Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Solute Klassen in wässrigen Triton X-100 Lösungen bei $T = 25^\circ\text{C}$; gewichtete Mischung der Tritonkonformere aus MD mit n-Oktanol, gewichtete Konformermischungen der Solutemoleküle; Werte in Tab. 5-12 und Tab. A-21.

Für nahezu alle Solutemoleküle werden die Verteilungskoeffizienten innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen berechnet. Durch die Verwendung der Konformere aus den MD-Simulationen wird die Qualität der Vorhersage mit COSMO-RS verbessert und die Rechenzeit für die Konformersuche sowie die Berechnung der Ladungsdichteverteilung verkürzt, da die Molekülstrukturen der einzelnen Konformere bereits im entsprechenden Lösungsmittel optimiert sind. Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass die Verwendung von MD-Simulationen für die Suche nach Konformeren eine vielversprechende Methode ist, deren Anwendbarkeit für die Vorhersage von Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS ausführlicher untersucht und zukünftig auf andere Anwendungsgebiete übertragen werden sollte.

Tab. 5-12: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS in Anhängigkeit von den verwendeten Konformeren des Triton X-100; T=25°C; exp. Daten aus [Suslov 1995]; *exp. Daten aus [Edwards 1991]; **exp. Daten aus [Zhu 2003]; +exp. Daten diese Arbeit; $\delta=100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{MW}}$	Konformersuche mit					
		HyperChem		MD mit n-Oktanol		MD mit Wasser	
		$\log K^{\text{MW}}$	$\delta / \%$	$\log K^{\text{MW}}$	$\delta / \%$	$\log K^{\text{MW}}$	$\delta / \%$
Pentan	4,72	4,34	8,16	4,35	7,84	4,21	10,85
Hexan	5,23	4,86	7,11	4,87	6,83	4,71	9,92
Heptan	5,84	5,41	7,36	5,43	7,04	5,25	10,19
Oktan	6,50	5,94	8,66	5,96	8,35	5,75	11,51
Nonan	7,20	6,47	10,21	6,49	9,92	6,26	13,04
Dekan	7,70	6,99	9,25	7,01	8,95	6,76	12,17
Undekan	8,60	7,53	12,49	7,55	12,19	7,28	15,31
Dodekan	8,50	8,06	5,19	8,03	5,54	7,78	8,44
mittlerer relativer Fehler			8,55		8,33		11,43
Propanol	1,52	1,36	10,26	1,71	12,43	2,15	41,51
Butanol	2,15	1,91	11,26	2,23	3,53	2,62	21,81
Pentanol	2,84	2,39	15,95	2,72	4,19	3,11	9,58
Hexanol	3,29	2,88	12,37	3,25	1,16	3,66	11,09
Oktanol	4,14	4,02	2,90	4,22	2,00	4,44	7,25
mittlerer relativer Fehler			10,55		4,66		18,25
Benzol	3,14	3,45	9,97	3,52	12,20	3,49	11,21
mittlerer relativer Fehler			9,97		12,20		11,21
Chlorbenzol	4,17	3,97	4,92	4,06	2,64	4,05	2,97
<i>m</i> -Dichlorbenzol	4,96	4,52	8,87	4,64	6,39	4,64	6,43
<i>o</i> -Dichlorbenzol	4,86	4,42	9,01	4,53	6,87	4,51	7,22
<i>p</i> -Dichlorbenzol	4,88	4,47	8,32	4,61	5,51	4,63	5,14
mittlerer relativer Fehler			7,78		5,35		5,44
Ethylacetat	1,95	2,10	7,54	2,06	5,64	2,04	4,41
n-Propylacetat	2,37	2,54	7,00	2,48	4,51	2,43	2,41
n-Butylacetat	3,02	3,10	2,78	3,06	1,32	2,99	1,09
mittlerer relativer Fehler			5,77		3,83		2,64
2-Butanon	1,49	1,53	2,62	1,41	5,50	1,39	7,05
2-Hexanon	2,56	2,67	4,18	2,57	0,27	2,51	2,15
2-Oktanon	3,60	3,65	1,28	3,54	1,58	3,44	4,56
2-Dekanon	4,67	4,74	1,52	4,65	0,54	4,50	3,68
mittlerer relativer Fehler			2,40		1,97		4,36
Acetonitril	1,19	0,58	51,09	0,66	44,54	0,82	31,01
Propannitril	1,63	1,22	25,21	1,24	23,80	1,31	19,63
Butannitril	2,09	1,76	15,69	1,78	15,02	1,81	13,54
Pentannitril	2,56	2,29	10,59	2,30	10,08	2,31	9,84
mittlerer relativer Fehler			25,65		23,36		18,51

Tab. 5-12: Fortsetzung

Solute	Exp log K^{MW}	Konformersuche mit					
		HyperChem		MD mit n-Oktanol		MD mit Wasser	
		log K^{MW}	δ / %	log K^{MW}	δ / %	log K^{MW}	δ / %
Naphthalin	4,64*	4,52	2,63	4,62	0,37	4,59	0,99
	4,61**		2,00		0,28		0,35
Phenanthren	5,70*	5,52	3,21	5,66	0,68	5,64	1,00
	5,57**		0,95		1,63		1,31
Pyren	6,03*	5,84	3,18	5,98	0,78	5,96	1,23
	5,90**		1,05		1,41		0,95
mittlerer relativer Fehler			2,17		0,86		0,97
Ethylparaben	4,06	3,13	23,03	4,38	7,78	5,31	30,69
Propylparaben	4,46 ⁺	3,52	21,05	4,75	6,57	5,65	26,77
Butylparaben	5,01 ⁺	4,02	19,84	5,25	4,81	6,13	22,40
mittlerer relativer Fehler			21,11		6,68		26,97
mittlerer relativer Gesamtfehler (37 Punkte)			9,69		6,88		10,57

5.4 Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten

Zur Validierung des oben beschriebenen Vorgehens für die Modellierung von Wirkstoffverteilung in mizellaren Systemen werden experimentelle Daten benötigt. Die Anzahl der dafür geeigneten Daten in der Literatur ist sehr gering. Hierfür gibt es verschiedene Gründe. Zum einen existieren unterschiedliche Definitionen für Verteilungskoeffizienten, die sich in den verwendeten Konzentrationseinheiten unterscheiden, z.B. der Molenbruch basierte Wert K und der Molaritäten basierte Verteilungskoeffizient P . Diese Werte sind prinzipiell ineinander umrechenbar, allerdings nur wenn die experimentellen Bedingungen bekannt sind (vgl. 3.2.1). Zum anderen werden Verteilungskoeffizienten häufig in Gegenwart von Puffern vermessen, die einen Einfluss auf die Lage des Verteilungsgleichgewichtes besitzen.

Aus diesen Gründen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Ultrafiltrationsapparatur zur Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten aufgebaut und in Betrieb genommen. Im Folgenden soll zunächst auf die Auswahl geeigneter Ultrafiltrationsmembranen und die Optimierung der Versuchsparameter eingegangen werden. Anschließend werden Ergebnisse der Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Parabene mittels Ultrafiltration vorgestellt.

5.4.1 Membranauswahl und Parameteroptimierung

Der Rückhalt der Ultrafiltrationsmembran wird vor allem von der Trenngrenze (engl. Molecular Weight Cut Off, MWCO) der Membran bestimmt. Daraus ergibt sich folgende Forderung an eine Ultrafiltrationsmembran, die für die Vermessung von Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten geeignet ist: Sie muss bei den gegebenen Betriebsbedingungen die in der wässrigen Phase enthaltenen Solutemoleküle und Tensidmonomere ungehindert passieren lassen, während Mizellen vollständig zurückgehalten werden. Aus diesem Grund müssen die Betriebsparameter Feedkonzentration, Flussrate, Druck und Temperatur für die verwendete Membran optimiert werden. Nur unter dieser Voraussetzung ist es möglich einen repräsentativen Anteil der wässrigen Phase von der mizellaren Lösung abzutrennen, um daraus den Verteilungskoeffizienten eines Solutes zu bestimmen.

Alle Versuche zur Untersuchung und Optimierung der Betriebsparameter werden mit wässrigen Lösungen des Tensids Triton X-100 durchgeführt und mittels UV/Vis-Spektroskopie analysiert. Entgegen der bisherigen Art der Darstellung, bei der Messergebnisse als Punkte und Modellierungsergebnisse als Linien dargestellt sind, werden in den folgenden Abbildungen die experimentellen Daten durch Linien verbunden.

5.4.1.1 Auswahl der Ultrafiltrationsmembran

Als Faustregel für der Auswahl einer Membran für die Ultrafiltration gilt, dass die Trenngrenze, die als MWCO (engl. Molecular Weight Cut-Off) angegeben wird, der Membran etwa eine Zehnerpotenz größer gewählt werden sollte als die Molmasse des größten Moleküls, das die Membran passieren soll. Im Fall der Abtrennung der wässrigen Phase von einer mizellaren Lösung sind diese nicht aggregierte Triton X-100- Moleküle mit einer molaren Masse von $M = 646 \text{ g/mol}$. Aus diesem Grund werden für die Auswahlversuche Membranen von verschiedenen Herstellern mit einem MWCO von 1 bis 10 kDa verwendet.

Abb. 5-25 zeigt die Ergebnisse dieser Auswahlexperimente. Da nur ein Teil der wässrigen Phase abgetrennt wird, bleibt die Zusammensetzung des Retentats für alle Membranen über den gesamten Versuchszeitraum konstant. Die Tensidkonzentration im Permeat steigt mit zunehmender Versuchszeit an bis ein konstanter Endwert erreicht ist. Der Grund für dieses Verhalten ist, dass zu Versuchsbeginn Tensidmoleküle an der Membranoberfläche adsorbiert werden bis sich im stationären Zustand ein dynamisches Gleichgewicht einstellt. Eine

einfache Möglichkeit die verschiedenen Membranen zu vergleichen ist der Mizellenrückhalt R^M , der den Anteil der in Mizellen aggregierten Tensidmoleküle angibt, die durch die Membran zurückgehalten werden, und wie folgt berechnet wird:

$$R^M = 1 - \frac{w_T^P - w_{cmc}}{w_T^F - w_{cmc}} \quad (5.7)$$

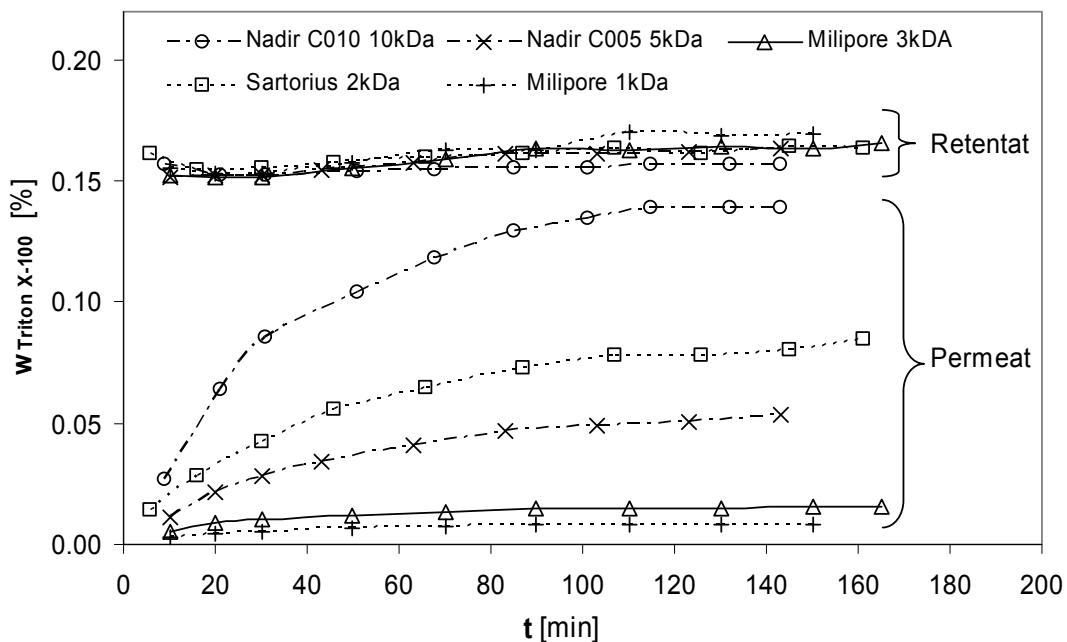


Abb. 5-25: Auswahl der Ultrafiltrationsmembran zur Abtrennung der wässrigen Phase aus mizellaren Triton X-100 Lösungen; Tensidkonzentration: 10- fache cmc; $\dot{r}_{\text{Retentat}} = 80 \text{ ml/h}$; $T = 28^\circ\text{C}$; $p = 5,6 \text{ bar}$.

Die Mizellenrückhalte der verschiedenen Membranen sind in Tab. 5-13 zusammengefasst. Im Fall der Nadir C010 Membran, für die vom Hersteller eine Trenngrenze von 10 kDa angegeben wird, ist der Mizellenrückhalt sehr gering (9%), d.h. es werden nahezu keine Mizellen zurückgehalten. Für die Milipore 1kDa Membran beträgt der Mizellenrückhalt mehr als 100%, das bedeutet, dass in diesem Fall auch nicht aggregierte Tritonmoleküle von der Membran zurückgehalten wurden. Bei Verwendung der Milipore 3kDa Membran beträgt die Konzentration im Permeat etwa die cmc des Tritons bei der gegebenen Temperatur, der Mizellenrückhalt beträgt nahezu 100 %. Aus diesem Grund wird diese Membran für die Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten in mizellaren Triton X-100 Lösungen ausgewählt. Auffällig ist, dass die Sartorius Membran, für die MWCO von 2 kDa angegeben wird, einen geringeren Mizellenrückhalt aufweist, als die Membranen mit 3kDa bzw. 5kDa. Der Grund dafür ist, dass weder ein einheitliches Messverfahren noch ein

einheitliches Testmolekül zur Bestimmung der Trenngrenze einer Ultrafiltrationsmembran festgelegt ist.

Tab. 5-13: Mizellenrückhalte der Ultrafiltrationsmembranen mit verschiedenem MWCO

Membran	NMWL [kDa]	$w_{Tensid}^{Permeat}$ [%]	Mizellenrückhalt R^M [%]
Nadir C010	10	0,139	9
Nadir C005	5	0,047	72
Milipore 3k	3	0,015	≈ 99
Sartorius 2k	2	0,078	50
Milipore 1k	1	0,007	> 100

5.4.1.2 Einfluss der Tensidkonzentration im Feed auf den Mizellenrückhalt

Zur Charakterisierung des Einflusses der Tensidkonzentration auf das Filtrationsergebnis wurden Versuche durchgeführt bei denen der Tensidanteil im Feed variiert wurde (Abb. 5-26). Alle anderen Betriebsparameter, die Flussrate, die Temperatur und der Druck wurden konstant gehalten. Eine Erhöhung der Konzentration im Feed bewirkt auf Grund des Konzentrationsgradienten zwischen Retentat- und Permeatseite der Membran eine größere Triebkraft für den Massentransport. Dies kann dazu führen, dass Mizellen durch die Membran durchschlagen und der Rückhalt sinkt. Die Ergebnisse der Experimente mit 10-, 40- und 100- facher cmc des Tensids in der wässrigen Lösung sind in Abb. 5-26 dargestellt.

Für die zwei Versuche mit 10- und 40- facher cmc ist der Rückhalt zu Versuchsbeginn größer als 100 % und nimmt mit der Versuchzeit ab, d.h. Tensidmoleküle werden an der Membranoberfläche adsorbiert bis sich nach ca. 120 Minuten ein konstanter Endzustand eingestellt hat. Im Fall der 100- fachen cmc im Feed nimmt der Rückhalt mit der Versuchzeit zu. Wie oben beschrieben, bewirkt die hohe Tensidkonzentration zu Versuchsbeginn ein größeres treibendes Konzentrationsgefälle, so dass die Konzentration des Tensids im Permeat zu und der Rückhalt abnimmt. Die Adsorption von Tensidmolekülen auf der Membranoberfläche führt zur Abnahme der Triebkraft und der Tensidkonzentration im Permeat und damit zu einem Anstieg des Mizellenrückhalts, so dass sich auch in diesem Fall nach ca. 120 Minuten ein konstanter Endzustand einstellt. In allen drei Versuchen wurde am Versuchsende ein Mizellenrückhalt von $R^M > 98,5$ % ermittelt.

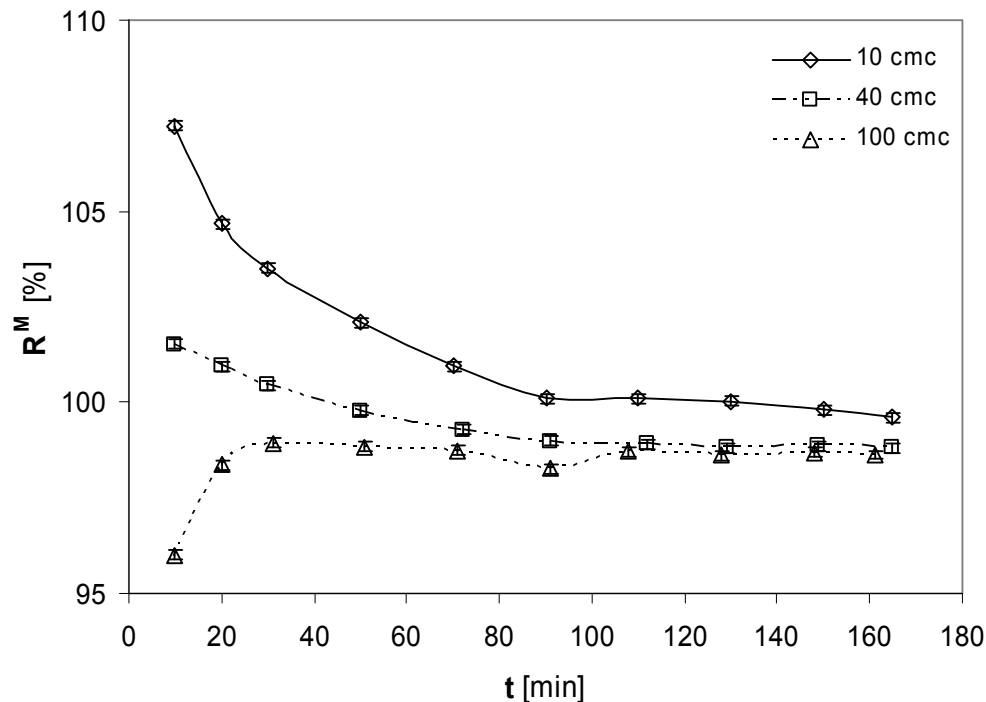


Abb. 5-26: Einfluss der Tensidkonzentration im Feed auf den Mizellenrückhalt R^M der Milipore 3kDa Membran; $\dot{r}_{\text{Retentat}} = 80 \text{ ml/h}$; $T = 28^\circ\text{C}$; $p = 5,6 \text{ bar}$.

5.4.1.3 Einfluss des Retentatvolumenstroms auf den Mizellenrückhalt

Der Mizellenrückhalt einer Ultrafiltrationsmembran ist vom Retentatvolumenstrom abhängig. Aus diesem Grund wurden wiederum drei Versuche mit unterschiedlichen Retentatvolumenströmen durchgeführt, deren Ergebnisse in Abb. 5-27 aufgetragen sind.

Für die zwei höheren Retentatvolumenströme ($\dot{r}_{\text{Retentat}} = 83 \text{ ml/h}$ und $\dot{r}_{\text{Retentat}} = 137 \text{ ml/h}$) stellt sich nach ca. 120 Minuten ein stationärer Endwert ein. Für den größten Volumenstrom des Retentats ($\dot{r}_{\text{Retentat}} = 137 \text{ ml/h}$) liegt der Mizellenrückhalt allerdings bei $R^M > 100\%$, so dass auch nicht aggregierte Tensidmoleküle zurückgehalten werden. Der Mizellenrückhalt des mittleren Retentatvolumenstroms ($\dot{r}_{\text{Retentat}} = 83 \text{ ml/h}$) liegt bei nahezu 100 %. Aus diesem Grund werden die folgenden Versuche mit diesem Volumenstrom durchgeführt. Die Ergebnisse des Versuchs mit dem kleinsten Retentatvolumenstrom zeigen, dass der Rückhalt über den gesamten Versuchszeitraum abnimmt, es stellt sich kein stationärer Endwert ein.

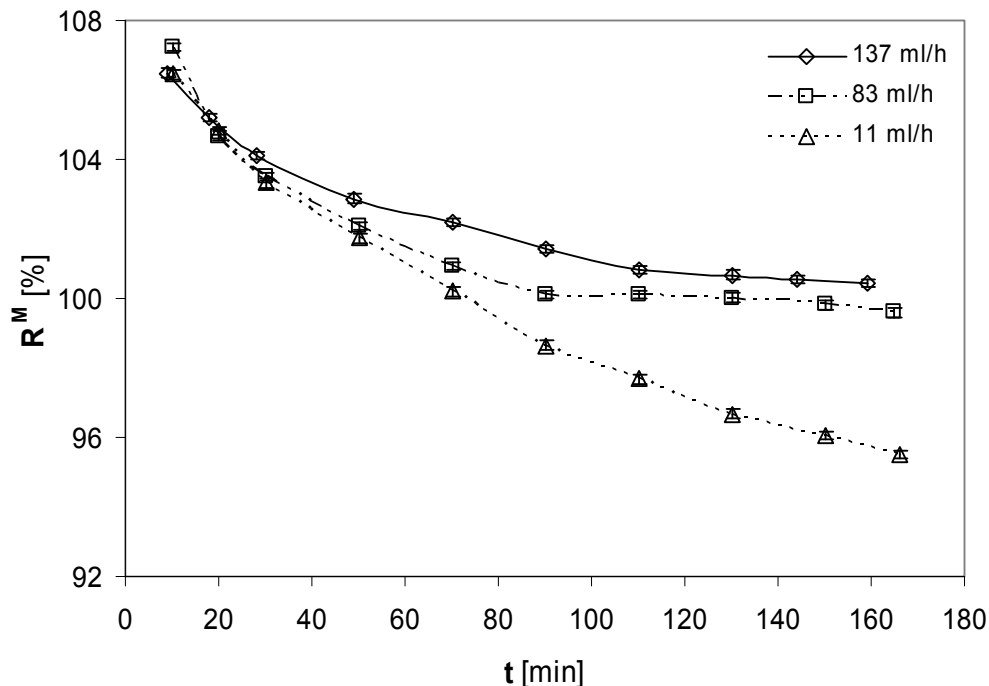


Abb. 5-27: Einfluss des Retentatvolumenstroms $\dot{V}_{\text{Retentat}}$ auf den Mizellenrückhalt R^M der Milipore 3kDa Membran; Tensidkonzentration: 10-fache cmc; $T = 28^\circ\text{C}$; $p = 5,6\text{bar}$.

5.4.1.4 Einfluss von Temperatur und Druck auf den Mizellenrückhalt

Die Porengröße der Membran wird durch die Systemtemperatur bei der Ultrafiltration beeinflusst, so dass der Rückhalt abhängig von der Temperatur zu- oder abnimmt. Da die Temperatur ebenfalls zu einer Änderung der cmc führt, muss diese Änderung bei der Berechnung des Rückhalts nach Gl. (5.7) berücksichtigt werden. Zur Ermittlung der Abhängigkeit des Rückhaltes der Milipore 3kDa Membran wurden zwei Versuche bei Temperaturen durchgeführt, bei denen die cmc des Triton X-100 in einer wässrigen Lösung aus der Literatur bekannt sind [Adeel 1995, Os 1993] (Abb. 5-28). Für beide Temperaturen stellt sich wieder nach der bekannten Versuchszeit von 120 Minuten ein konstanter Endwert ein. Für die niedrige Versuchstemperatur beträgt der Rückhalt im stationären Zustand $R^M = 100\%$. Im Fall der höheren Temperatur ist der Rückhalt ebenfalls konstant, jedoch ist er $< 95\%$, d.h. dass auch Mizellen die Membran passieren können und somit eine genaue Messung von Verteilungskoeffizienten nicht möglich ist.

Wie beschrieben ist die Ultrafiltration ein Membranverfahren, das zur Abtrennung ein Druckgefälle zwischen Feed- und Permeatseite der Membran benötigt. Somit hat der Filtrationsdruck einen direkten Einfluss auf die Konzentration des Tensids im Permeat und damit auf den Mizellenrückhalt. Die Ergebnisse der Versuche mit zwei verschiedenen

Drücken in Abb. 5-29 bestätigen, dass der Mizellenrückhalt mit steigendem Druck abnimmt. Im Fall des höheren Druckes ergibt sich im stationären Endzustand ein Mizellenrückhalt von 100%. Bei dem geringeren Druck (3,14bar) reicht das treibende Druckgefälle nicht aus, um nicht aggregierte Tensidmoleküle die Membran passieren zu lassen, so dass sich im Endzustand ein Mizellenrückhalt ergibt, der mehr als 100% beträgt.

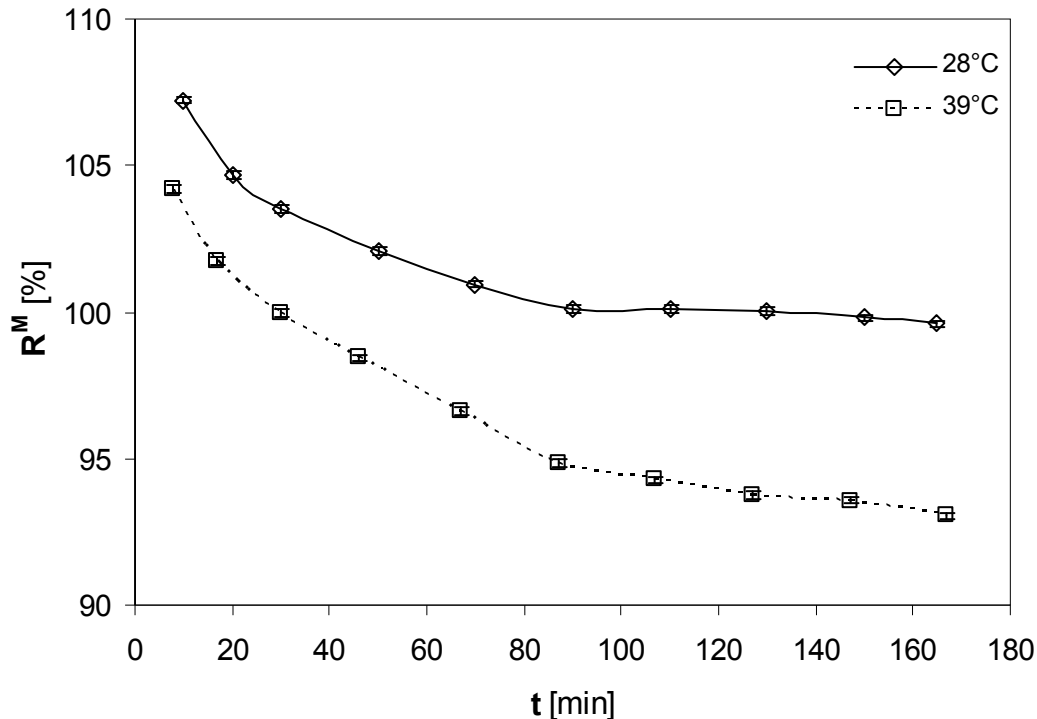


Abb. 5-28: Abhängigkeit des Mizellenrückhaltes R^M von der Systemtemperatur; Tensidkonzentration: 10- fache cmc; $\dot{r}_{\text{Retentat}} = 80\text{ml/h}$; $p = 5,6\text{bar}$.

Auf Grund der Versuche zur Membranauswahl wurde für die Vermessung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten die Membran der Firma Milipore mit einem MWCO von 3kDa ausgewählt. Als Betriebsparameter wurde ein Retentatvolumenstrom von $\dot{r}_{\text{Retentat}} = 80\text{ml/h}$, eine Versuchstemperatur von $T = 25^\circ\text{C}$ bis $T = 30^\circ\text{C}$ und ein Filtrationsdruck von $p = 5,6\text{ bar}$ festgelegt. Die Konzentration des Tensids im Feed wird während der experimentellen Bestimmung der Verteilungskoeffizienten in einem Bereich zwischen 10- und 20- facher cmc variiert.

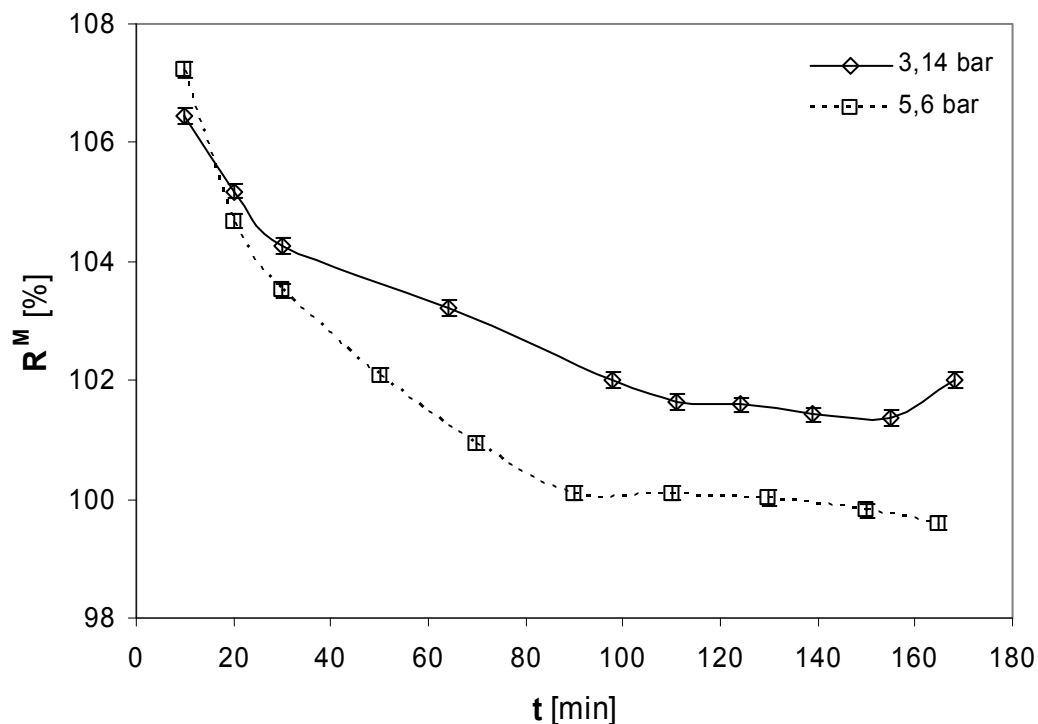


Abb. 5-29: Abhängigkeit des Mizellenrückhaltes R^M vom Filtrationsdruck; Tensidkonzentration: 10- fache cmc; $\dot{V}_{\text{Retentat}} = 80\text{ml/h}$; $T = 28^\circ\text{C}$.

5.4.2 Wirkstoffverteilungskoeffizienten

Auf der Grundlage der zuvor beschriebenen Versuche zur Membranauswahl und Parameteroptimierung wurden Verteilungskoeffizienten von Paraben in wässrigen Triton X-100 Lösungen experimentell bestimmt. Für die Messung der Verteilungskoeffizienten der Wirkstoffe Ethyl-, Propyl- und Butylparaben in wässrigen Tensidlösungen wurden Konzentrationen zwischen 0,0075 w% und 0,01 w% für die Parabene bei 10- bzw. 20- facher cmc des Triton X-100, dies entspricht 0,15 w% bzw. 0,3 w%, ausgewählt.

Da sich die UV/Vis- Spektren der Parabene und des Triton X-100 überlagern, was besonders im Fall niedriger Wirkstoff- und hoher Tensidkonzentrationen zu großen Fehlern führt, wurden die ternären Proben mittels HPLC analysiert. Ein zusätzlicher Vorteil der Analyse mittels HPLC ist, dass sowohl die Konzentration der Parabene, als auch die Konzentration des Tensids bestimmt werden kann. Diese Möglichkeit bietet für die Vermessung von Verteilungskoeffizienten den wichtigen Vorteil, dass geprüft werden kann, ob die Tensidkonzentration im Permeat der cmc entspricht. Nur in diesem Fall ist eine genaue Bestimmung von Verteilungskoeffizienten mittels Ultrafiltration möglich.

5.4.2.1 Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus den Messwerten

Zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus den Messwerten wird die in Kap. 4.2 beschriebene Methode verwendet. Dazu werden die Mittelwerte der Ergebnisse der Konzentrationsmessungen im Permeat und im Feed gebildet. Die bei der Mittelwertbildung verwendeten Messwerte wurden ab der Versuchszeit gemessen ($t > 120$ min), bei der sich der stationäre Endwert bereits eingestellt hat. Die auf diesem Weg bestimmten Verteilungskoeffizienten und deren Mittelwerte sind in Tab. 5-14 zusammengestellt. Es ist zu erkennen, dass die Verteilungskoeffizienten bei gleicher Tensidkonzentration im Feed ähnliche Werte besitzen und nahezu unabhängig von der Parabenkonzentration sind. Die Fehler der einzelnen gemessenen Verteilungskoeffizienten wurden aus der Fehlerrechnung (Kap. 4.2.5) bestimmt.

Tab. 5-14: Verteilungskoeffizienten der Parabene bestimmt aus den Messwerten;
 $T = 30^\circ\text{C}$; Fehler der einzelnen Messwerte aus Fehlerrechnung (Kap. 4.2.5);
 Standardabweichung σ nach Gl.(4.60).

Paraben	Konzentrationen im Feed		$\log K^{\text{MW}} \pm \Delta \log K^{\text{MW}}$	$\log \bar{K}^{\text{MW}} \pm \sigma$
	W % Triton X-100	W % Paraben		
Ethylparaben	0,15	0,0051	$3,93 \pm 0,010$	$4,02 \pm 0,14$ (n = 16)
	0,15	0,0025	$4,00 \pm 0,013$	
	0,3	0,0050	$4,02 \pm 0,019$	
	0,3	0,0025	$4,12 \pm 0,043$	
Propylparaben	0,15	0,0107	$4,38 \pm 0,002$	$4,46 \pm 0,073$ (n = 24)
	0,15	0,0056	$4,41 \pm 0,004$	
	0,15	0,0011	$4,55 \pm 0,019$	
	0,3	0,0079	$4,41 \pm 0,001$	
	0,3	0,0058	$4,47 \pm 0,004$	
	0,3	0,0011	$4,56 \pm 0,067$	
Butylparaben	0,15	0,0051	$4,97 \pm 0,003$	$5,02 \pm 0,047$ (n = 24)
	0,15	0,0025	$4,99 \pm 0,006$	
	0,15	0,0010	$5,04 \pm 0,016$	
	0,3	0,0052	$4,99 \pm 0,004$	
	0,3	0,0027	$5,02 \pm 0,006$	
	0,3	0,0010	$5,11 \pm 0,023$	

5.4.2.2 Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus Regressionen

Die in Tab. 5-14 dargestellten gemessenen $\log K^{\text{MW}}$ -Werte unterliegen einer experimentellen Streuung. Aus diesem Grund wurde nach einer Alternative für die Auswertung der

experimentellen Daten gesucht. Eine alternative Methode für die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten basiert auf der Regression der experimentellen Werte. Dazu werden die Molenbrüche des Wirkstoffs in der wässrigen und der mizellaren Phase gegen die Feedkonzentration aufgetragen und eine Regressionsgerade, die zusätzlich durch den Ursprung geht, gebildet. Dabei ergeben sich folgende Gleichungen für die Ausgleichsgeraden:

$$x_i^W = m x_i^F \quad (5.8)$$

$$x_i^M = n x_i^F \quad (5.9)$$

Mit Hilfe der Steigungen m und n ist der Verteilungskoeffizient wie folgt zugänglich:

$$\log K^{MW} = \log \frac{x_i^M}{x_i^W} = \log \frac{n x_i^F}{m x_i^F} = \log \frac{n}{m} \quad (5.10)$$

Zur Ermittlung der Regressionsgeraden wurden die Molenbrüche der Parabene in der wässrigen und mizellaren Phase gegen die Molenbrüche im Feed aufgetragen. In Abb. 5-30 ist dieses Vorgehen für Butylparaben dargestellt.

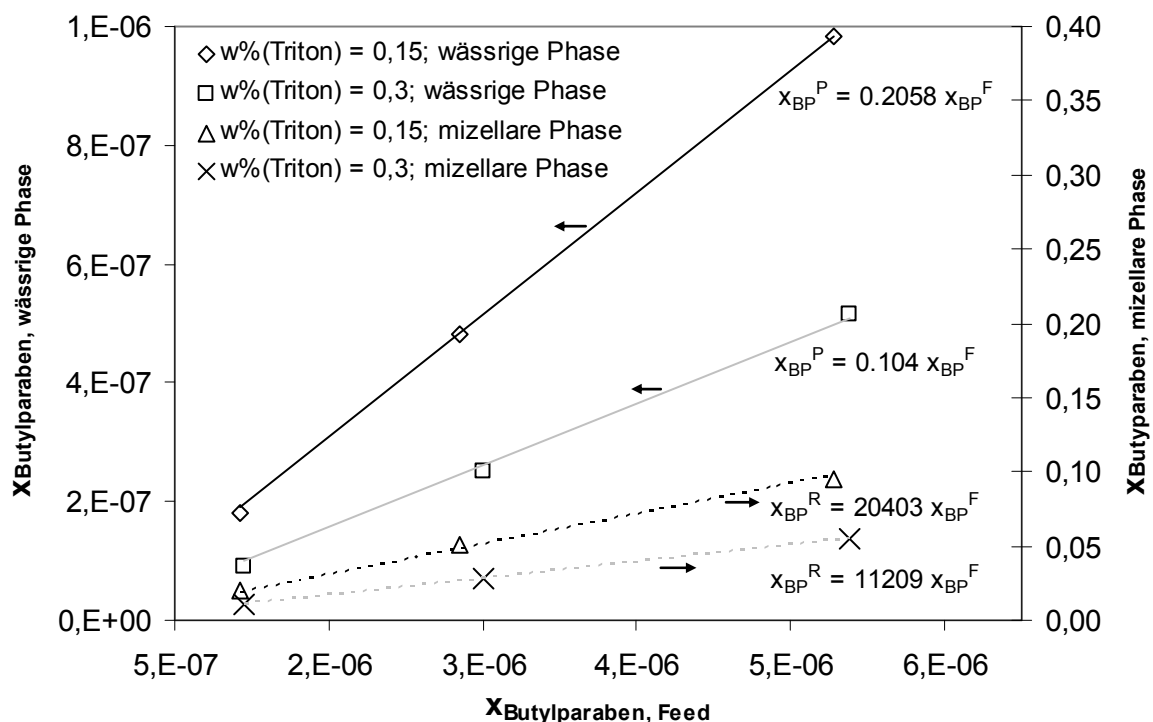


Abb. 5-30: Bestimmung der Verteilungskoeffizienten aus Regressionen; Auftragung der Molenbrüche des Butylparaben in der wässrigen und mizellaren Phase gegen den Molenbruch im Feed; $T = 30^\circ\text{C}$.

Die Steigungen der Regressionsgeraden und die sich daraus ergebenden Verteilungskoeffizienten der Parabene in wässrigen Triton X-100 Lösungen sind in Tabelle Tab. 5-15 zusammengestellt.

Tab. 5-15: Verteilungskoeffizienten bestimmt aus Regressionen; als Schwankungsbreite ist die Standardabweichung gegeben; T = 30°C.

Wirkstoff	w % Triton X-100, Feed	m	n	$\log K^{MW} \pm \sigma$
Ethylparaben	0,15	0,7038	7436	$4,02 \pm 0,049$ (n=2)
	0,3	0,5485	6348	$4,06 \pm 0,071$ (n=2)
Propylparaben	0,15	0,4614	12932	$4,45 \pm 0,091$ (n=3)
	0,3	0,2864	8586	$4,48 \pm 0,075$ (n=3)
Butylparaben	0,15	0,2058	20103	$4,99 \pm 0,042$ (n=3)
	0,3	0,104	11209	$5,03 \pm 0,062$ (n=3)

Der Vergleich der aus den Messdaten direkt und aus den Regressionen bestimmten Verteilungskoeffizienten macht deutlich, dass die Ergebnisse kleine Unterschiede aufweisen, die vernachlässigbar sind. Sowohl die aus den Messdaten direkt bestimmten als auch die mittels Regression ermittelten Verteilungskoeffizienten der Parabene belegen, dass mit der aufgebauten und in Betrieb genommenen Ultrafiltrationsapparatur Mizellen/Wasser-Verteilungskoeffizienten mit hoher Genauigkeit vermessen werden können. Das bietet die Möglichkeit gezielt homologe Reihen von Soluteklassen oder Solutemoleküle mit speziellen funktionellen Gruppen auszuwählen, deren Verteilungskoeffizienten experimentell zu bestimmen und für die Validierung der Modellierung zu verwenden. Insbesondere können so die Einflüsse verschiedener funktioneller Gruppen bzw. deren Kombination sowie die Gegenwart von Puffern und Salzen experimentell untersucht und die benötigten experimentellen Daten für die Validierung des Modellierungsvorgehens ermittelt werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Modellierungsvorgehen entwickelt, welches es erlaubt die Verteilung organischer Substanzen zwischen einer hydrophoben und einer hydrophilen Phase vorherzusagen, wobei die hydrophobe Phase von unterschiedlicher Komplexität sein kann (Oktanol, Mizellkern, Membran etc.). Grundlage der Modellierung ist hierbei das COSMO-RS Modell, welches die Vorhersage der Aktivitätskoeffizienten ausgehend von der molekularen Struktur aller beteiligten Komponenten ermöglicht. Die Verteilungskoeffizienten werden anschließend aus den Aktivitätskoeffizienten berechnet. Hierzu wurde anhand des bekannten und experimentell gut untersuchten Systems n-Oktanol/Wasser ein Modellierungsvorgehen entwickelt und im Anschluss auf das komplexere biologische System Mizellen/Wasser übertragen.

Insgesamt belegen die dargestellten Ergebnisse, dass das COSMO-RS Modell für die a priori Vorhersage der Verteilung verschiedenster Solutemoleküle in komplexen biologischen und pharmazeutischen Systemen sehr gut geeignet ist. Die Vorhersageergebnisse zeigen eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit experimentell bestimmten Verteilungskoeffizienten.

Am Beispiel des Systems n-Oktanol/Wasser wurden die Einflüsse von Lösungsmittel- und Solutekonformeren, sowie der verwendeten Phasenzusammensetzungen der zwei koexistierenden flüssigen Phasen auf die Ergebnisse der Vorhersage untersucht. Es wurde gezeigt, dass eine zuverlässige Vorhersage nur dann möglich ist, wenn sowohl gewichtete Mischungen der Lösungsmittel- als auch Solutekonformere bei der Modellierung berücksichtigt werden. Zur Ermittlung der Konformere wurden Konformeranalysen im Vakuum durchgeführt und die dabei verwendeten Parameter variiert. Auf der Grundlage verschiedener gewichteter Konformermischungen durchgeführte Berechnungen zeigen, dass die mit COSMO-RS vorhergesagten Verteilungskoeffizienten in diesem System unabhängig von der verwendeten Konformermischung der Solute- und Lösungsmittelmoleküle ist. Ebenso sind die modellierten Verteilungskoeffizienten nahezu unabhängig von den bei den Berechnungen verwendeten Zusammensetzung der zwei flüssigen Phasen. Die Unterschiede zwischen den Vorhersageergebnissen sind deutlich geringer als der Fehler bei der experimentellen Bestimmung der Verteilungskoeffizienten. Dennoch belegen diese minimalen Unterschiede die Sensitivität der Vorhersage mit dem COSMO-RS Modell für kleine Änderungen der Systemzusammensetzung. Auf Grundlage dieser Ergebnisse, d.h.

unter Verwendung von gewichteten Konformermischungen des Lösungsmittels n-Oktanol und der Solutemoleküle, wurden n-Oktanol/Wasser Verteilungskoeffizienten verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe mit COSMO-RS modelliert. Die Qualität der Vorhersage ist hierbei mit der einer etablierten QSAR- Methode vergleichbar. Die Ergebnisse der QSAR- Methode wurden als Vergleich gewählt, da in beiden Modellen nicht dissoziierte Wirkstoffmoleküle betrachtet werden (für diesen Fall liegen kaum experimentelle Daten vor). Die Vorteile des COSMO-RS Modells gegenüber der QSAR- Methode sind hierbei, dass eine Vorhersage auch für neuartige Wirkstoffe möglich ist, da hierfür ausschließlich die molekulare Struktur benötigt wird. Weiterhin kann die Gegenwart von Puffern bei der Vorhersage berücksichtigt werden, da der größte Anteil der in der Literatur zugänglichen n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten in Gegenwart von Puffern vermessen sind. Hierzu sind in der vorliegenden Arbeit erste Ergebnisse unter Berücksichtigung eines vollständig dissoziierten Phosphatpuffers dargestellt.

Zukünftig sollte bei der Modellierung der Wirkstoffverteilung im System Oktanol/Wasser die Dissoziation in Form der Dissoziationskonstanten der Puffer bzw. deren Salze und der Wirkstoffe berücksichtigt werden.

Das für Oktanol/Wasser erarbeitete Vorgehen wurde auf das System Mizellen/Wasser übertragen. Hier belegt der Vergleich der modellierten Verteilungskoeffizienten mit experimentellen Daten, dass nicht nur die Verteilungskoeffizienten in mizellaren Lösungen nichtionischer Tenside, sondern auch in Systemen mit ionischen Tensiden mit einer sehr hohen Qualität vorgesagt werden können. Auch im System Mizellen/Wasser wurde der Einfluss von Solute- und Tensidkonformeren untersucht. Wie schon im Fall des Oktanol/Wasser- Systems führt die Berücksichtigung einer gewichteten Mischungen der Solutekonformere zu einer deutlichen Erhöhung der Vorhersagequalität. Dieses gilt auch für die Tensidmoleküle. Das Problem bei der Konformeranalyse besteht allerdings darin, dass die Konformere im Vakuum generiert werden und damit dem realen Fall (Lösungsmittel) nicht entsprechen. Um dies zu umgehen wurde in Kooperation mit der Gruppe von Prof. Maginn (USA) der Versuch unternommen, die Konformere in entsprechenden Lösungsmitteln mit Hilfe von Methoden der Molekulardynamik zu ermitteln. Die Vergleiche der Ladungsdichteverteilungen der Konformere zeigen, dass das umgebende Lösungsmittel einen erheblichen Einfluss auf die Struktur und Ladungsdichteverteilung der verschiedenen Konformere besitzt, der sich wiederum direkt auf die Vorhersage der Verteilungskoeffizienten auswirkt. Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass die

Verwendung von Molekular Dynamik Simulation gerade für die Ermittlung von Konformeren komplexer oder großer Moleküle eine vielversprechende Methode ist, deren Anwendbarkeit für die Vorhersage mit dem COSMO-RS Modell zukünftig ausführlicher untersucht und auf andere Anwendungsgebiete erweitert werden sollte.

Um bei der Modellierung zu berücksichtigen, dass die mizellare Pseudophase aus Aggregaten verschiedener Größe besteht, wurde das COSMO-RS Modell um einen Grenzflächenterm erweitert. Die Berücksichtigung des Grenzflächenanteils führte allerdings nicht zu dem erwünschten Ergebnis. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Besonderheiten der Tensidaggregate bereits durch die Struktur der Tensidmoleküle berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde für die Vorhersage der Soluteverteilung in mizellaren Lösungen das originale COSMO-RS Modell verwendet.

Um die teilweise in der Literatur fehlenden experimentellen Daten für bestimmte Solutes ermitteln zu können wurde eine Ultrafiltrationsapparatur zur experimentellen Bestimmung von Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten aufgebaut und in Betrieb genommen. Die Ergebnisse der experimentell bestimmten Verteilungskoeffizienten der Parabene belegen, dass mit der aufgebauten Anlage Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit hoher Genauigkeit vermessen werden können. Für die Modellierung ergibt sich daraus der Vorteil, dass Daten für gezielt ausgewählte Solutemoleküle oder Soluteklassen, die z.B. die gleiche funktionelle Gruppe, aber verschiedene Alkylreste oder eine spezielle Kombination von funktionellen Gruppen tragen, bestimmt werden können und somit die Sensitivität des Modells auf diese definierten Änderungen geprüft werden kann. Insbesondere für die Modellierung von Wirkstoffverteilungskoeffizienten sollte in der Zukunft eine systematische Untersuchung der Einflüsse verschiedener einzelner funktioneller Gruppen sowie deren Kombination und die Gegenwart von Salzen und Puffern durchgeführt werden, um die Grenzen des Modells aufzuzeigen.

7 Literatur

Abraham 1995

Abraham M.H.; Chadha H.S.; Dixon J.P.; Rafols C.; Treiner C.: Hydrogen bonding. Part 40. Factors that influence the distribution of solutes between water and sodium dodecylsulfate micelles. J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, (1995), 5, S. 887-894, ISSN 0300-9580.

ACD/Labs 2007

SciFinder Scholar Vers. 2006; berechnet mit Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V9.04 for Solaris (1994-2007).

Adeel 1995

Adeel Z.; Luthy R.G.: Sorption and transport kinetics of a nonionic surfactant through an aquifer sediment. Environ. Sci. Technol., 29 (1995), 4, S. 1032-1042, ISSN 1520-5851.

Ahlrichs 1989

Ahlrichs R.; Bär M.; Häser M.; Horn H.; Kölmel C.: Electronic-structure calculations on workstation computers - the program system Turbomole. Chem. Phys. Lett., 162 (1989), 3, S. 165-169, ISSN 0009-2614.

Ahlrichs 1998

Ahlrichs R.: Turbomole. Hrsg.: Schleyer, P. v.R.: Encyclopedia of computational chemistry, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1998, ISBN 0-471-96588-X.

Ahuja 2000

Ahuja S.: Handbook of Bioseparation, Academic Press, San Diego, 2000, ISBN 0-12-045540-4.

Akita 1997

Akita S.; Yang L.; Takeuchi H.: Micellar-enhanced ultrafiltration of Gold (III) with nonionic surfactant. J. Membr. Sci., 133 (1997), 2, S. 189-194, ISSN 0376-7388.

Alcorn 1993

Alcorn C.J.; Simpson R.J.; Leahy D.E.; Peters T.J.: Partition and distribution coefficients of solutes and drugs in brush border membrane vesicles. Biochem. Pharmacol., 45 (1993), 9, S. 1775-1782, ISSN 0006-2952.

Arndt 1986

Arndt D.; Fichtner I.: Liposomen: Darstellung - Eigenschaften - Anwendung, Akademie-Verlag, Berlin, 1986, ISSN 0323-5084.

Avdeef 2003

Avdeef A.: Absorption and drug development, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2003, ISBN 0-471-42365-3.

Barenholz 2001

Barenholz Y.: Liposome Application: Problems and prospects. Curr. Opin. Colloid Interface Sci, 6 (2001), 1, S. 66-77, ISSN 1359-0294.

BASF 2002

BASF AG: Technical information Lutensol F. Ludwigshafen, 2002.

Becke 1986

Becke A.D.: Density functional calculations of molecular bond energies. J. Chem. Phys., 84 (1986), 8, S. 4524-4529, ISSN 0021-9606.

Becke 1988

Becke A.D.: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour. Phys. Rev. A, 38 (1988), 6, S. 3098-3100, ISSN 0556-2791.

Belkacem 1995

Belkacem M.; Matamoros H.; Cabassud C.; Aurelle Y.; Cotteret J.: New results in metal working wastewater treatment using membrane technology. J. Membr. Sci., 106 (1995), 3, S. 195-205, ISSN 0376-7388.

Bielska 2003

Bielska M.; Materna K.; Szymanowski J.: Cross-flow ultrafiltration of micellar solutions containing selected phenols. Green Chem, 5 (2003), 4, S. 454-459, ISSN 1463-9262.

Bueren 1971

Bueren H.; Großmann H.: Hrsg.: Foerst W.; Grünwald H.: Grenzflächenaktive Substanzen, Band 14. Verlag Chemie, Weinheim, 1971, ISBN 3-527-25334-3.

Buggert 2003

Buggert M.: Modellierung von Dampf-Flüssig- Phasengleichgewichten hypervverzweigter Polymere mit quantenchemischen Methoden, Diplomarbeit TU Berlin, Berlin, 2003,

Buggert 2006

Buggert M.; Mokrushina L.; Smirnova I.; Schomäcker R.; Arlt W.: Prediction of equilibrium partitioning of organic solutes in water-surfactant systems by UNIFAC und COSMO-RS Modells. Chem. Eng. Technol., 29 (2006), 5, S. 567-573, ISSN 0930-7516.

Buggert 2007

Buggert M.; Cadena C.; Mokrushina L.; Smirnova I.; Maginn E.J.; Arlt W.: Molecular dynamics simulations as a tool for conformation search in COSMO-RS calculations of partition coefficients. in Vorbereitung,

Burns 2002

Burns S.T.; Khaledi M.G.: Rapid determination of liposome-water partition coefficients (K^{lw}) using liposome elektrokinetic chromatography (LEKC). J. Pharm. Sci., 91 (2002), 7, S. 1601-1612, ISSN 0022-3549.

Casida 1995

Casida M.E.: Time dependent density functional response theory of molecules. Hrsg.: Chong D.P.: Recent advances in density-functional Methods, Band 1. World Scientific, Singapore, 1995, S. 155-192, ISBN 981-02-2442-7.

Cevc 2003

Cevc G.; Schätzlein A.G.; Richardsen H.; Vierl U.: Overcoming semipermeable barriers, such as the skin, with ultradeformable mixed lipid vesicles, transfersomes, liposomes, or mixed lipid micelles. *Langmuir*, 19 (2003), 26, S. 10753-10763, ISSN 0743-7463.

Chang 1989

Chang G.; Guida W.C.; Still W.C.: An internal coordinate Monte Carlo method for searching conformational space. *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989), 12, S. 4379-4386, ISSN 0002-7863.

Choi 1990

Choi Y.W.; Rogers J.A.: The liposome as a modell membraneon correlations of partitioning with α -adrenoceptor agonist activities. *Pharmaceutical Research*, 7 (1990), 5, S. 508-512, ISSN 0724-8741.

Christen 1972

Christen H.R.: Grundlagen der organischen Chemie, Sauerländer, Aarau, 1972, ISBN 3-7941-0043-3.

Christian 1995

Christian S.D.; Scamehorn J.E.: Solubilization in surfactant aggregates, Marcel Dekker, New York, New York, 1995, ISBN 0-8247-9099-5.

Clausen 2000

Clausen I.: Experimentelle und theoretische Analyse der Anwendbarkeit von COSMO-RS für Verteilungskoeffizienten, Dissertation TU Berlin, Berlin, 2000, ISBN 3-8265-7348-X.

Cornell 1995

Cornell W.D.; Cieplak P.; Bayly C.I.; Gould I.R.; Merz Jr. K.M.; Ferguson D.M.; Spelleyer D.C.; Fox T.; Caldwell J.W.; Kollman P.A.: A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995), 19, S. 5179-5197, ISSN 0002-7863.

COSMOtherm 2004

Eckert F.; Klamt A.: COSMOtherm, Version C2.1, Release 01.04. COSMOlogic GmbH & Co. KG, Leverkusen, 2004.

Cramer 1995

Cramer C.J.; Truhlar D.G.: Continuum solvation models: Classical and quantum mechanical implementations. *Reviews in Computational Chemistry*, Band Vol. 6. VCH Publishers, New York, 1995, ISBN 0-471-18596-5.

Cramer 1999

Cramer C.J.; Truhlar D.G.: Implicit solvation models: Equilibria, structure, spectra and dynamics. *Chem. Rev.*, 99 (1999), 8, S. 2161-2200, ISSN 0009-2681.

Dallas 1992

Dallas A.J.; Carr P.W.: A Thermodynamic and Solvatochromic Investigation of the Effect of Water on the Phase-transfer Properties of Octan-1-ol. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1992), 12, S. 2155-2161, ISSN 0300-9580.

Dallos 1995

Dallos A.; Liszi J.: (Liquid + liquid) equilibria of (octane-1-ol + water) at temperatures from 288.15 K to 323.15 K. *J. Chem. Thermodynamics*, 27 (1995), 4, S. 447-448, ISSN 0021-9614.

Daubert 1989

Daubert T.E.; Danner R.P.: Physical and thermodynamic properties of pure chemicals: Data compilation, American Inst. of Chem. Engineers, New York, 1989, ISBN 0-8169-0361-1.

Dearden 1988

Dearden J.C.; Bresnen G.M.: The Measurement of Partition Coefficients. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 7 (1988), 3, S. 133-144, ISSN 0722-3676.

Diedenhofen 2003

Diedenhofen M.; Eckert F.; Klamt A.: Prediction of infinite dilution activity coefficients of organic compounds in ionic liquids using COSMO-RS. *J. Chem. Eng. Data*, 48 (2003), 3, S. 475-479, ISSN 1520-5134.

Dreizler 1990

Dreizler R.M.; Gross E.K.U.: Density functional theory - An approach to the quantum many - body problem, Springer Verlag, Berlin, 1990, ISBN 3-540-51993-9.

Durchschlag 1995

Durchschlag H.; Zipper P.: Calculation of partial specific volumes of detergents and lipids. *Comunicaciones presentadas a las Jornadas del Comité Español de la Detergencia*, (1995), 26, S. 275-292, ISSN 0212-7466.

Eger 1999

Eger K.; Troschütz R.; Roth H.J.: *Arzneistoffanalyse: Reaktivität - Stabilität - Analytik*, 4 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1999, ISBN 3-7692-2595-3.

Eichkorn 1995

Eichkorn K.; Treutler O.; Oehm H.; Häser M.; Ahlrichs R.: Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials. *Chem. Phys. Lett.*, 240 (1995), 4, S. 283-290, ISSN 0009-2614.

Eichkorn 1995a

Eichkorn K.; Treutler O.; Oehm H.; Häser M.; Ahlrichs R.: Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials [Erratum]. *Chem. Phys. Lett.*, 242 (1995), 6, S. 652-660, ISSN 0009-2614.

Eichkorn 1997

Eichkorn K.; Weigand F.; Treutler O.; Ahlrichs R.: Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials.. *Theoretical Chemistry Accounts*, 97 (1997), S. 119-124, ISSN 1432-881X.

Eriksson 2004

Eriksson J.C.; Ljunggren S.: Thermodynamics of curved interfaces in relation to the Helfrich curvature free energy approach. Hrsg.: Hartland S.: Surface and interfacial Tension – Measurement, Theory, and applications, Marcel Dekker, New York, 2004, ISBN 0-8247-5034-9.

Escher 1996

Escher B.I.; Schwarzenbach R.P.: Partitioning of substituted phenols in liposome - water, biomembrane - water and octanol - water systems. Environ. Sci. Technol., 30 (1996), 1, S. 260-270, ISSN 0013-936X.

Franke 2000

Quantitative Analyse von Arzneistoff-Membran-Wechselwirkungen am Beispiel von neuroleptika und Calcium-Kanal-Blockern. Dissertation Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, 2000.

Franke 2002

Franke R.; Krissmann J.; Janowsky R.: Was darf der Verfahreningenieur von COSMO-RS erwarten?. Chem. Ing. Tech., 74 (2002), 1-2, S. 85-89, ISSN 1522-2640.

Fredenslund 1975

Fredenslund A.; Jones R.L.; Prausnitz J.M.: Group-contribution estimations of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. AIChE J., 21 (1975), 6, S. 1086-1099, ISSN 1547-5905.

Fredenslund 1977

Fredenslund A.; Gmehling J.; Rasmussen P.: Vapor-Liquid Equilibria using UNIFAC, Elsevier, Amsterdam, 1977, ISBN 0-444-41621-8.

Fruttero 1998

Fruttero R.; Caron G.; Fornatto E.; Boshi D.; Ermondi G.; Gasco A.; Carrupt P.; Testa B.: Mechanism of liposome/water partitioning of p-methylbenzyl-alkylamines. Pharm. Res., 15 (1998), 9, S. 1407-1413, ISSN 0724-8741.

Gardon 1968

Gardon J.L.: Emulsion polymerization. VI. Concentration of monomers in latex particles. J. Polym. Sci. Part A-1. Polym. Chem., 6 (1968), 10, S. 2859-2879, ISSN 0449-296X.

Gill 1998

Gill P.M.W.: Density Functional Theory (DFT), Hartree-Fock (HF), and the self-consistent Field. Hrsg.: von Ragué Schleyer P: Encyclopedia of computational chemistry, Band 1. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1998, S. 678-689, ISBN 0-471-96588-X.

Gittel 2004

Gittel T.: Aufbereitung mizellarer Lösungen durch organophile Pervaporation, Dissertation Universität Karlsruhe, 2004, ISBN 3-8322-2705-9.

Goodman 1991

Goodman J.M.; Still W.C.: An unbounded systematic search of conformational space. J. Comput. Chem., 12 (1991), 9, S. 1110-1117, ISSN 0192-8651.

Guthlein 2002

Guthlein F.; Burger A.M.; Brandl M. Flebig H.H.; Schubert R.; Unger C.; Massing U.:
Pharmacokinetics and antitumor activity of vincristine entrapped in vesicular phospholipid gels. *Anti-Cancer Drugs*, 13 (2002), 8, S. 797-805, ISSN 0959-4973.

Hansch 1979

Hansch C.; Leo A.: Substituent constant for correlation analysis in chemistry and biology, John Wiley, New York, 1979, ISBN 0-471-05062-8.

Hansch 1995

Hansch C.; Leo. A.: Exploring QSAR - Fundamentals and applications in chemistry and biology, American Chemical Society, Washington, DC, 1995, ISBN 0-8412-2987-2.

Hansch 1995a

Hansch C.; Leo A.; Hoekman D.: Exploring QSAR - hydrophobic, electronic, and steric constants, American Chemical Society, Washington, DC, 1995, ISBN 0-8412-2991-0.

Harnisch 1983

Harnisch A.; Möckel H.J.; Schulze G.: Relationship between $\log P^{\text{ow}}$ shake-flask values and capacity factors derived from reversed-phase high-performance liquid chromatography for n-alkylbenzenes and some OECD reference substances. *J. Chromatogr.*, (1983), 282, S. 315-332, ISSN 0021-9673.

Hebrant 1998

Hebrant M.; Francois N.; Tondre C.: Comparison of micellar ultrafiltration and solvent extraction for the removal of copper ions from aqueous solutions. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 143 (1998), 1, S. 77-88 ISSN 0927-7757.

Hefter 1984

Hefter G.T.: Solubility data. 1-Octanol - water system. *Solubility Data Series*, 15 (1984), S. 364-381, ISSN 0191-5622.

Hiller 2003

Hiller S.; Arlt W.; Mokrushina L.: Partition coefficients in latex systems: experimental determination and Modelling. *Macromolecules*, 36 (2003), 17, S. 6607-6612, ISSN 0024-9297.

Holmberg 2003

Holmberg K.; Jönsson B.; Kronberg B.; Lindman B.: Surfactants and polymers in aqueous solutions, 2. Auflage John Wiley & Sons, Chichester, 2003, ISBN 0-471-49883-1.

Hoshino 2003

Hoshino E.; Tanaka A.: Enhancement of enzymatic catalysis of *Bacillus amyloliquefaciens* α -Amylase by nonionic surfactant micelles. *J. Surfactants Detergents*, 6 (2003), 4, S. 299-303, ISSN 1097-3958.

Howard 1988

Howard A.E.; Kollman P.A.: An analysis of current methodologies for conformational searching of complex-molecules. *J. Med. Chem.*, 31 (1988), 9, S. 1669-1675, ISSN 0022-2623.

HyperChem 2002

HyperChem Vers. 7.51, Hypercube, Inc., USA, 2002.

Israelachvili 1976

Israelachvili J.N.; Mitchell D.J.; Ninham B.W.: Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. *J. Chem. Soc. Faraday II*, 72 (1976), S. 1525-1568, ISSN 0300-9238.

Israelachvili 1991

Israelachvili J.N.: Intermolecular and surface forces, Second Edition Academic Press, London, 1995, ISBN 0-12-375181-0.

Issid 1992

Issid I. Laverne M.; Lemordant D.: Using micelles to determine the pore size of UF membranes. *J. Membr. Sci.*, 74 (1992), 3, S. 279-287, ISSN 0376-7388.

Johnsson 1965

Johnsson C.A.: Generalization of the Gibbs-Thomson equation. *Surf. Sci.*, 3 (1965), 5, S. 429-444, ISSN 0039-6028.

Jones 1995

Jones M.N.; Chapman D.: Micelles, monolayers, and biomembranes, Wiley-Liss, New York, 1995, ISBN 0-471-30596-0.

Jork 2005

Jork C.; Kristen C.; Pierccini D.; Stark A.; Chiappe C.; Beste Y.A.; Arlt W.: Tailor-made ionic liquids. *J. Chem. Thermodynamics*, 37 (2005), 6, S. 537-558, ISSN 0021-9614.

Jork 2006

Jork C.: Optimierung von ionischen Flüssigkeiten als selektive Zusatzstoffe in der thermischen Trenntechnik. Dissertation FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, 2006.

Kamei 2002

Kamei D.T.; King J.A.; Wang D.I.C.; Blankstein D.: Understanding virial partitioning in two-phase aqueous non-ionic micellar systems. *Biotechnol. Bioeng.*, 78 (2002), 2, S. 203-216, ISSN 1097-0290.

Kamei 2002a

Kamei D.T.; Wang D.I.C.; Blankstein D.: Fundamental investigation of protein partitioning in two-phase aqueous mixed (nonionic/ionic) micellar systems. *Langmuir*, 18 (2002), 8, S. 3047-3057, ISSN 0743-7463.

Kim 2001

Kim S.; Park J.S.; Kim K.W. Enhanced biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons using nonionic surfactant in soil slurry. *Appl. Geochem.*, 16 (2001), 11-12, S. 1419-1428, ISSN 0883-2927.

Klamt 1993

Klamt A.; Schüürmann G.: COSMO: A new Approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1993), 5, S. 799-805, ISSN 1364-5471.

Klamt 1995

Klamt A.: Conductor-like screening Model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *J. Phys. Chem.*, 99 (1995), 7, S. 2224-2235, ISSN 0022-3654.

Klamt 1998

Klamt A.: COSMO and COSMO-RS. Herg. Schleyer, P.v.R., *Encyclopedia of computational chemistry*, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1998, ISBN 0-471-96588-X.

Klamt 1998a

Klamt A.; Jonas V.; Bürger T. Lohrenz J.C.W.: Refinement and parameterization of COSMO-RS, *J. Chem. Phys. A*, 102 (1998), 26, S. 5074-5085, ISSN 0021-9606.

Klamt 2000

Klamt A.; Eckert F.: COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilib.*, 172 (2000), 1, S. 143-172, ISSN 0378-3812.

Klamt 2002

Klamt A.; Eckert F.; Hornig M.; Beck M.E.; Bürger T.: Prediction of aqueous solubility of drugs and pesticides with COSMO-RS. *J. Comput. Chem.*, 23 (2002), 2, S. 275-281, ISSN 1096-987X.

Klamt 2005

Klamt A. COSMO-RS: From quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drug design. Elsevier Science & Technology, Amsterdam, 2005, ISBN 0-444-51994-7.

Koch 2002

Koch W.; Holthausen M.C.: *A chemist's guide to density functional theory*, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, ISBN 3-527-29918-1.

Kolar 2002

Kolar P.; Shen j.-W.; Tsuboi A.; Ishikawa T.: Solvent selection for pharmaceuticals. *Fluid Phase Equilib.*, 194-197 (2002), S. 771-782, ISSN 0378-3812.

Kumbhakar 2004

Kumbhakar M.; Nath S.; Mukkerjee T.; Pal H.: Solvation dynamics in Triton X-100 and Triton X-165 micelles: Effect of micellar size and hydration. *J Chem. Phys.*, 121 (2004), 12, S. 6026-6033, ISSN 0021-9606.

Leach 2001

Leach A.R. *Molecular Modelling - Principles and Applications*. 2. Auflage, Pearson Education Limited, Harlow, 2001, ISBN 0-582-38210-6.

Leahy 1989

Leahy D.E.; Tayler P.J.; Wait A.R.: Modell Solvent Systems for QSAR Part I. Propylene glycol dipelargonate (PGDP). A new Standard Solvent for use in Partition Coefficient Determination. *Quant. Struct. Act. Relat.*, 8 (1989), 1, S. 17-31, ISSN 0931-8771.

Lewis 1927

Lewis G.N.L.; Randell M. *Thermodynamik*, Springer Verlag, Wien 1927.

Li 2002

Li J.-L.; Chen B.-H.: Solubilization of model polycyclic aromatic hydrocarbons by nonionic surfactants. Chem. Eng. Sci., 57 (2002), 14, S. 2825-2535, ISSN 0009-2509.

Lin 1999

Lin S.Y.; Lin Y.Y.; Chen E.M.; Hsu C.T.; Kwan C.C.: A study of the equilibrium surface tension and the critical micelle concentration of mixed surfactant solutions. Langmuir, 15 (1999), 13, S. 4370-4376, ISSN 0743-7463.

Lue 1996

Lue L.; Blankstein D.: A Liquid-State Theory Approach to Modeling Solute Partitioning in Phase-Separated Solutions. Ind. Eng. Chem. Res. 35 (1996), 9, S. 3032-3043, ISSN 0888-5885.

Ma 1992

Ma L. Ramachandram C.; Weiner N.D.: Bulk organic solvent - water systems as a possible model to predict alkyl p-Aminobenzoate partitioning in liposomes. J. Pharm. Sci., 81 (1992), 11, S. 1104-1108, ISSN 0022-3549.

Maaßen 1995

Maaßen S.: Experimentelle Bestimmung und Korrelierung von Verteilungskoeffizienten in verdünnten Lösungen. Dissertation TU Berlin, 1995, ISBN 3-8265-1104-2.

Mall 1995

Mall S.; Buckton G.; Gregori D.A.; Ralins D.A.: Investigation of a Relationship between surface energy terms and the thermodynamics of transfer of drugs into sodium dodecyl sulfate micelles. J. Phys. Chem., 99 (1995), 20, S. 8356-8361, ISSN 0022-3654.

Manglik 2001

Manglik R.M.; Wasekar V.M.; Zhang J.: Dynamic and equilibrium surface tension of aqueous surfactant and polymeric solutions. Exp. Thermal Fluid Sci., 25 (2001), 1, S. 55-64, ISSN 0894-1777.

Marangoni 1995

Marangoni D.G.; Kwak J.T.: Comparison of experimental methods for the determination of the partition coefficients of n-alcohols in SDS and DTAB micelles. Hrsg.: Christian S.D.; Scamehorn J.F.: Solubilization in surfactant, Marcel Dekker, New York, 1995, S. 455-490, ISBN 0-8247-9099-5.

Martin 2006

Martin M.G.: Comparison of the AMBER, CHARMM, COMPASS, GROMOS, OPLS, TraPPE and UFF force fields for prediction of vapor-liquid coexistence curves and liquid densities, Fluid Phase Equilib., 248 (2006), 1, S. 50-55, ISSN 0378-3812.

Massing 2000

Massing U.; Fuxius S.: Liposomal formulations of anticancer drugs: selectivity and effectiveness. Drug Res. Updates, 3 (2000), 3, S. 171-177, ISSN 1368-7646.

Melin 2004

Melin T.; Rautenbach R.: Membranverfahren. Springer Verlag, Berlin, 2004, ISBN 3-540-00071-2.

Menger 1991

Menger F.M.: Aggregate organischer Moleküle mit Kollektiveigenschaften. *Angew. Chem.*, 103 (1991), 9, S. 1104-1118, ISSN 0044-8249.

Mokrushina 2007

Mokrishina L.; Buggert M.; Smrinova I.; Arlt W.; Schomäcker R.: COSMO-RS and UNIFAC in prediction of micelle/water partition coefficients. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 46 (2007), 20, S. 6501-6509, ISSN 0888-5885.

Moog 2002

Moog R.; Burger A.M.; Brandl M.; Schuler J. Schubert R.; Unger C.; Flebig H.H.; Massing U.: Change in pharmacokinetics and pharmacodynamic behavior of gemcitabine in human tumor xenografts upon entrapment in vesicular phospholipid gels. *Cancer Chem. Pharm.*, 49 (2002), 5, S. 356-366, ISSN 0344-5704.

Mortimer 2001

Mortimer C.E.: *Chemie - Das Basiswissen der Chemie*. 7. Auflage Thieme Verlag Stuttgart, 2001, 3-13-484307-2.

Morton 1954

Morton M.; Kaizerman S.; Altier M.W.: Swelling of latex particles, *J. Colloid. Sci.*, 9 (1954), 4, S. 300-312, ISSN 0021-9797.

Mrestani 2000

Mrestani Y.; Janich M.; Rüttiger H.; Neubert R.H.H.: Characterization of partition and thermodynamic properties of cephalosporins using micellar electrokinetic chromatography in glycodeoxycholic acid solution. *J. Chromatogr. A*, 873 (2000), 2, S. 237-246, ISSN 0021-9673.

Mrestani 2001

Mrestani Y.; Marestani Z.; Neubert R.H.H.: The effect of a functional group in penicillin derivatives on the interaction with bile salt micelles studied by micellar electrokinetic chromatography. *Electrophoresis*, 22 (2001), 16, S. 3573-3577, ISSN 0173-0835.

Nagarajan 1991

Nagarajan R.; Ruckenstein E.: Theory of surfactant self-assembly: A predictive molecular thermodynamic approach. *Langmuir*, 7 (1991), 12, S. 2934-2969, ISSN 0743-7463.

Natarajan 2006

Natarajan C.: Measurements of partitioning of pharmaceuticals in micellar solutions using ultra-filtration, Master Thesis, Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik, FAU Erlangen-Nürnberg, 2006.

Neubert 2000

Neubert R.H.H.; Hildebrandt A.; Janich M.; Mrestani Y.; Plätzer M.: Stabile Physiologische Mischmizellen, eine zukunftssträchtige Arzneiform. *Pharm. Ztg.*, 2000, 44, S. 11-17, ISSN 0031-7136.

Nikki 2001

Nikki K.; Inakura H.; Wu-Le; Suzuki N.; Endo T.: Remarkable changes in conformations of n-alkanes

with their carbin number and aromatic solvents. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2 (2001), 12, S. 2370-2373, ISSN 0300-9580.

Oehme 2004

Oehme G.: Micellar systems. Hrsg: Corniels B.; Herrmann W.A.: Organometallic catalysis in aqueous-phase. 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, ISBN 3-527-30712-5.

Orlich 1999

Orlich B.; Schomäcker R.: Ultrafiltration of water/oil microemulsions in biocatalysis. Chem. Eng. Technol., 22 (1999), 9, S. 753-757, ISSN 0930-7516.

Orlich 2000

Orlich B.: Biokatalyse an hydrophoben Substraten mit Tensiden und Membranen als reaktionstechnische Werkzeuge. Dissertation TU Berlin, Berlin, 2000.

Onken 1996

Onken U.; Behr A.: Chemische Prozeßtechnik - Lehrbuch der Technischen Chemie, Band 3, Thieme Verlag, Stuttgart, 1996, ISBN 3-13-687601-6.

Os 1993

Os N.M.; Haak J.R.; Rupert L.A.M.: Physichchemical properties of selected anionic, cationic, and nonionic surfactants, Elsevier, Amsterdam, 1993, ISBN 0-444-89691-0.

Parr 1989

Parr R.G.; Yang W.: Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York, 1989, ISBN 0-19-509276-7.

Pauletti 1994

Pauletti G.M.; Wunderli-Allenspach H.: Partition coefficients in vitro: artificial membranes as a standardized distribution Model. Eur. J. Pharm. Sci., 1 (1994), 5, S. 273-282, ISSN 0928-0987.

Perdow 1986

Perdow J.P.: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. Phys. Rev. B, 33 (1986), 12, S. 8822-8824, ISSN 0163-1829.

Perdow 1992

Perdow J.P.; Chevary J.A.; Vosko S.H.; Jackson K.A.; Pederson M.R.; Singh D.J.; Fiolhais C.: Atoms, molecules, solids and surface: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. Phys. Rev. B, 46 (1992), 11, S. 6671-6687, ISSN 0163-1829.

Phillies 1995

Phillies G.D.J.; Hunt R.H.; Strang K.; Sushkin N.: Aggregation number and hydrodynamic hydration levels of Brij-35 micelles from optical probe studies. Langmuir, 11 (1995), 9, S. 3408-3416, ISSN 0743-7463.

Preuß 1990

Preuß H.; Reimann A.: Atom- und Molekülorbitale - Eine Einführung. Verlag Moritz Diesterweg, Frankfurt/M, 1990, ISBN 3-425-05696-4.

Putnam 2003

Putnam R.; Taylor R.; Klamt A.; Eckert F.; Schiller M.: Prediction of infinite dilution activity coefficients using COSMO-RS. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 45 (2003), 15, S. 3635-3641, ISSN 0888-5885.

Quina 1999

Quina F.H.; Hinze W.L.: Surfactant-mediated cloud point extraktion: an environmentally benign alternative separation approach. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 38 (1999), 11, S. 4150- 4168, ISSN 0888-5885.

Rangel 2005

Rangel-Yagui C.O.; Adalberto P. Jr; Leoberto C.: Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 8 (2005), 2, S. 147-163, ISSN 1482-1826.

Reid 1987

Reid R.C.; Prausnitz J.M.; Sherwood T.K.: The properties of gases and liquids. 4. Auflage McGraw Hill, New York, 1987, ISBN 0-07-051799-1.

Rösler 2005

Rösler H.W.: Membrantechnologie in der Prozessindustrie - Polymere Membranwerkstoffe. *Chem. Ing. Tech.*, 77 (2005), 5, S. 487-503, ISSN 0009-286X.

Roth 2000

Roth H.J.; Fenner H.: Arzneistoffe: Struktur - Bioreaktivität - Wirkungsbezogene Eigenschaften. 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2000, ISBN 3-7692-2614-3.

Sangster 1997

Sangster J.: Oktanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1997, ISBN 0-417-97397-1.

Schäfer 1994

Schäfer A.; Huber C.; Ahlrichs R.: Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.*, 100 (1994), 8, S. 5829-5835, ISSN 0021-9606.

Schäfer 2000

Schäfer A.; Klamt A.; Satté, D.; Lohrenz J.C.W.; Eckert F.: COSMO Implementation in TURBOMOLE: Extension of an efficient quantum chemical code towards liquid systems. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2 (2000), 10, S. 2187-2193, ISSN 1463-9076.

Schaper 2001

Schaper K.J.; Zhang H.; Raevsky O.A.: pH-Dependent Partitioning of acidic and basic drugs into liposomes - A Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis. *Quant. Struct. Act. Relat.*, 20 (2001), 1, S. 46-54, ISSN 0931-8771.

Schwarze 2006

Schwarze M.; Schomäcker R.: Homogen katalysierte stereoselektive Hydrierreaktion im mizellaren Medium. *Chem. Ing. Tech.*, 78 (2006), 7, S. 931-936, ISSN 0009-286X.

Shinoda 1963

Shinoda K.; Nakagawa T.; Tamamushi B; Isemura T.: Colloidal surfactants: some physicochemical properties. Academic Press, New York, 1963.

Sörensen 1979

Sörensen J.M.; Arlt W.: Chemistry Data Series, Vol. V, Part 1, Liquid-Liquid Equilibrium Data Collection - Binary Systems, DECHEMA, Frankfurt/M, 1979, ISBN 3-921567-17-3.

Spuhl 2003

Spuhl O.; Arlt W.; Hermamdez A.: Vorhersage von thermodynamischen Stoffeigenschaften mit dem Kontinuumssolvensmodell COSMO-RS. Chem. Ing. Techn., 75 (2003),1-2, S. 58-62, ISSN 0009-286X.

Spuhl 2006

Spuhl O.: Anwendung quantenchemischer Methoden in der Thermodynamik der Stofftrennung, Dissertation FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, 2006.

Stewart 1989

Stewart J.J.P.:Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. J. Comput. Chem., 10 (1989), 2, S. 209-220, ISSN 0192-8651.

Stewart 1989a

Stewart J.J.P.: Optimizaton of parameters for semiempirical methods II. Applications. J. Comput. Chem., 10 (1989), 2, S. 221-264, ISSN 0192-8651.

Stewart 1991

Stewart J.J.P.: Optimization of parameters for semiempirical methods. III. Extension of PM3 to beryllium, magnesium, zinc, gallium, germanium, arsenic, selenium, cadmium, indium, tin, antimony, tellurium, mercury, thallium, lead, and bismuth. J. Comput. Chem., 12 (1991), 3, S. 320-341, ISSN 0192-8651.

Strelezky 1995

Strelezky K.; Phillies G.D.J.: Temperature dependence of Triton X-100 micelle size and hydration. Langmuir, 11 (1995), 1, S. 42-47, ISSN 0743-7463.

Suslov 1995

Suslov D.A.; Solomonov B.N.: Effect of the solute structure on the solubilization of organic nonelectrolytes in Triton X-100 micelles. Zhurnal Fizicheskoi Khimii, 69 (1995), 7, S. 1264-1267, ISSN 0044-4537.

Taft 1985

Taft R.W.; Abboud J.L.M.; Kamlet M.J.; Abraham M.H.: Linear solvation energy relations. J. Solut. Chem., 14 (1985), 3, S. 153-186, ISSN 0095-9782.

Tanford 1980

Tanford C.The hydrophobic effect: Formation of micelles and biological membranes. John Wiley & Sons, New York, 1980, ISBN 0-471-04893-3.

Tomasi 1994

Tomasi J.; Persico M.: Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem. Rev.*, 94 (1994), 7, S. 2027-2094, ISSN 0009-2665.

Torchilin 2001

Torchilin V.P.: Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J. Controlled. Release*, 73 (2001), 2-3, S. 137-172, ISSN 0168-3659.

Treiner 1986

Treiner C.; Chattopadhyay A.K.: Correlation of partition coefficients for polar aromatic and aliphatic molecules between Trimethyldodecylammonium bromide micelles + water and octanol + water systems at 298.15K. *J. Colloid Interface Sci.*, 109 (1986), 1, S. 101-108, ISSN 0021-9797.

Treiner 1987

Treiner C.; Mannebach M.-H.: Correlation analysis of solubilization data in aqueous cationic and anionic micellar solutions: case of the halocarbons. *J. Colloid Interface Sci.*, 118 (1987), 1, S. 243-251, ISSN 0021-9797.

Tse 1999

Tse G.; Blankstein D.; Shefer A.; Shefer S.: Thermodynamic prediction of active ingredient loading in polymeric microparticles. *J. Controlled Release*, 60 (1999), 1, S. 77-100, ISSN 0168-3659

Turbomole 2000

User's manual, Version 5 Quantum Chemistry Group Turbomole - Program package for ab-initio electronic structure calculation. Documentation 02/2000, Universität Karlsruhe, 2000.

Uchegbu 2000

Uchegbu I.F.: Synthetic surfactant vesicles. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 2000, ISBN 90-5823-011-2.

Vane 2000

Vane L.M.; Giroux E.L.: Henry's law constants and micellar partitioning of volatile organic compounds in surfactant solutions. *J. Chem. Eng. Data*, 45 (2000), 1, S. 38-47, ISSN 0021-9568.

Vitha 1996

Vitha M.F.; Dallas A.J.; Carr P.W.: Study of Water-Sodium Dodecyl Sulfate micellar solubilization thermodynamics for several solute homolog series by headspace gas chromatography. *J. Phys. Chem.*, 100 (1996), 12, S. 5050-5062, ISSN 0022-3654.

Vollrath 1990

Vollrath K.P.C.: Organische Chemie. 1. korrigierter Nachdruck, VCH, Weinheim, 1990, ISBN 3-527-26912-6.

Weiner 1984

Weiner S.J.; Kollman P.A.; Case D.A.; Singh U.C.; Ghio C.; Alagona G.; Profeta S.; Weiner P.: A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984), 3, S. 765-784, ISSN 0002-7863.

Weiner 1986

Weiner S.J.; Kollman P.A.; Nguyen D.T.; Case D.A.: An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J. Comput. Chem.*, 7 (1986), 2, S. 230-252, ISSN 0192-8651.

Weitbrecht 2003

Weitbrecht N. Reaktionstechnik von homogen katalysierten Hydrierungsreaktionen in wäßrig-mizellarer Lösung. Dissertation TU Berlin, Berlin, 2003.

Werner 2006

Werner S.: Messung von Verteilungskoeffizienten von Wirkstoffen in mizellaren Systemen mittels Ultrafiltration, Studienarbeit, Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, 2006.

Wienke 1993

Wienke G.: Messung und Vorausberechnung von n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten. Dissertation, Universität Oldenburg, Oldenburg, 1993.

Wienke 1998

Wienke G.; Gmehling J.: Prediction of octanol-water partition coefficients, henry coefficients, and water solubilities using UNIFAC. *Toxicol. Environ. Chem.*, 65 (1998), 1-4, S. 57-86, ISSN 0277-2248.

Wu 1999

Wu N.; Dai J.; Micale F.J.: Dynamic surface tension measurement with a dynamic Wilhelmy Plate technique. *J. Colloid Interface. Sci.*, 215 (1999), 2, S. 258-269 ISSN 0021-9797.

Zhou 2004

Zhou W.; Zhu L.: Solubilization of Pyrene by anionic-nonionic mixed surfactants. *Hazard. Mat. B*, 109 (2004), 1-3, S. 213-220, ISSN 0304-3894.

Zhu 2003

Zhu L.; Feng S.: Synergistic Solubilization of polycyclic aromatic hydrocarbons by mixed anionic-nonionic surfactants. *Chemosphere*, 53 (2003), 5, S. 459-467, ISSN 0045-6535.

8 Anhang

A 1 Analysemethoden

A 2 HPLC Methode Paraben_grad

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

Configuration parameters:

Interface Module: D-7000	Gradient Mode: High
Channel 1 Detector: L-4500	Channel 2 Detector: None
Column Oven: None	Autosampler: L-7200
Pump A: L-7100	Pump B: L-7100
Pump C: None	External Instrument Software: None
Column Name: Nucleosil_100_5_c-18	

Method Information:

Method Name: Parabene_grad	Developed by: leu
Description:	
MeOH : Wasser, Grad. Ofentemperatur: 40°C	

Pump Setup:

All Pumps Pressure Limit: 0 to 400 bar

Pump A (L-7100):

Solvent A: Wasser

Pump B (L-7100):

Solvent B: Methanol

Pump Table

Time (min)	%Wasse	%Metha	Total Flow (ml/min)	Event 1	Event 2	Event 3	Event 4
0.0	50.0	50.0	0.600				
3.0	15.0	85.0	0.600				
6.0	15.0	85.0	0.600				
7.0	50.0	50.0	0.600				
10.0	50.0	50.0					

Autosampler Setup (L-7200):

Syringe Speed: 3	Needle Down Speed: Fast
Syringe Volume: 500 ul	Injection Method: Cut
Lead Volume: 30.00 ul	Rear Volume: 30.00 ul
Needle Wash Strokes: 1	Needle Wash Speed: 5
Injection Port Wash Stroke: 1	Injection Port Wash Speed: 5

Channel 1 Detector (L-4500):

Spectral Bandwidth: 4 nm	Spectral Interval: 100 ms
Absorbance Mode: Normal(2.0AU)	Auto Zero before Injection: YES
Wavelength Range: 215 to 300 nm	Monitoring Wavelength: 275 nm
Start Time: 0.00 min	Stop Time: 10.00 min

Method DP for channel 1

Calculation Method:

Calculation Method: Ext Std	Peak Quantitation: Area
Peak identification Window: % Time	Concentration data from method.
STD peaks identification rule: Highest peak	
UNK peaks identification rule: Highest peak	
Calibration order of curve fit: Linear - f(Response)	
Force through zero: YES	
Minimum number of calibration levels required: 1	
Concentration Weight: 1.0	Update RT in component Table: NO
Do blank subtraction: NO	Do library search: NO

Component Table

RT (min)	Window (%)	Name	Func1	Func2	Func3
2.56	5.00	Methylparaben			

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

3.79	5.00	Ethylparaben
4.98	5.00	Propylparaben
5.58	5.00	Butylparaben
6.92	5.00	Triton X100

RT (min)	Mol. Weight	Multi- plier	E-Conc	Tolerance (%)
2.56	0.000	1.000		
3.79	1.000	1.000		
4.98	1.000	1.000		
5.58	1.000	1.000		
6.92	1.000	1.000		

Integration Table

Time (min)	Function	Value/Status
0.00	NOISE	10
0.00	SMOOTHING	OFF
0.00	SENSITIVITY	100
0.00	N-METHOD	0
0.00	INTEGRATION-INHIBIT	ON
1.50	INTEGRATION-INHIBIT	OFF
5.00	SENSITIVITY	100
6.00	INTEGRATION-INHIBIT	ON
6.30	INTEGRATION-INHIBIT	OFF
8.50	INTEGRATION-INHIBIT	ON

DAD Processing Setup:

Peak spectrum integration enabled: NO
Chromatogram to create: Best
Best Chromatogram Table

Peak purity check enabled: NO

Delete DAD data after reporting: NO

Time (min)	Wavelength
---------------	------------

0.00	254
6.20	224

DAD Display Format:

Time range: 0.00 to 10.00 min
Offset: 0.0
Auto Mark Peak WL: NO
3-D resolution: Fine
3-D rotation: 30
Display spectra only: NO

Absorbance scale (Au): Auto

Wavelength range: 215 to 300 nm

Spectrum Display: Absorbance

Auto BG Subtraction: NO

3-D tilt: 50

3-D mirror: NO

Report Spectra: Peak top and sides.

Perform system suitability test : NO

Perform module performance test : YES

Print pressure/temperature profile: NO

Injections to column warning: 100000

Pressure at start time warning: 412 bar

Lamp energy warning at start time: 0

Perform data diagnosis : YES

Perform diagnosis of peak: NO

Show expected conc peak errors: NO

Chromatogram Display Format:

Autoscale Time Range: 0.00 to 600.00 min

Use alternate scale: NO

Scale to Full Chrom Time Range: YES

Baseline overlay: YES

Marker-In Signals: NO

Autoscale: YES

Auto zero: YES

Peak rejection level: 0 uV * s

Peak start-end markers: YES

Peak labels: Time, Name

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

Show integration time table: NO Show sampling period time table: NO
Show gradient curves: NO Picture in picture: None
Report channel 1 labels in the chromatogram overlay graph.
Multi-injection graph offsets----All: 25, Stds: 25, Unks: 25.

Report Format:

Reported peaks: All Peaks

Name of quantified unknown peaks:

Coefficient: Response (A)

Vial summary average type: Mean

Report statistics on repetitive injections retention times: NO

Report statistics on repetitive injections concentrations: NO

Report statistics on unknown vials retentions times: NO

Report statistics on unknown vials concentrations: NO

Use primary layout: YES

Use secondary layout: NO

Print primary layout report: NO

Print secondary layout report: NO

Acquisition DDE: NO

Acquisition macro name:

Reprocess DDE: YES

Reprocess macro name: REPROC.XLS

Concentration 1 Unit: Other

Concentration 1 name:

Concentration 1 scale factor: 1.0000

Concentration 1 divide by sample amount: NO

Concentration 2 Unit: Other

Concentration 2 name:

Concentration 2 scale factor: 1.0000

Concentration 2 use component multiplier: NO

Injection report column 1 header: PK-NUM

Injection report column 2 header: RT

Injection report column 3 header: NAME

Injection report column 4 header: AREA

Injection report column 5 header: CONC1

Injection report column 6 header: BC

A 3 HPLC Methode Paraben_isokra

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

Configuration parameters:

Interface Module: D-7000
 Channel 1 Detector: L-4500
 Column Oven: None
 Pump A: L-7100
 Pump C: None
 Column Name: Nucleosil_100_5_C-18

Gradient Mode: High
 Channel 2 Detector: None
 Autosampler: L-7200
 Pump B: L-7100
 External Instrument Software: None

Method Information:

Method Name: TX100-Parabens-SW
 Description:
 MeOH : Wasser - 5:2

Developed by: SWerner

Pump Setup:

All Pumps Pressure Limit: 0 to 400 bar

Pump A (L-7100):

Solvent A: Mix

Pump B (L-7100):

Solvent B: none

Pump Table

Time (min)	%Mix	%none	Total Flow (ml/min)	Event 1	Event 2	Event 3	Event 4
0.0	100.0	0.0	1.000				
10.0	100.0	0.0	1.000				

Autosampler Setup (L-7200):

Syringe Speed: 3
 Syringe Volume: 500 ul
 Lead Volume: 30.00 ul
 Needle Wash Strokes: 1
 Injection Port Wash Stroke: 1

Needle Down Speed: Fast
 Injection Method: Cut
 Rear Volume: 30.00 ul
 Needle Wash Speed: 5
 Injection Port Wash Speed: 5

Channel 1 Detector (L-4500):

Spectral Bandwidth: 4 nm
 Absorbance Mode: Normal(2.0AU)
 Wavelength Range: 215 to 300 nm
 Start Time: 0.00 min

Spectral Interval: 100 ms
 Auto Zero before Injection: YES
 Monitoring Wavelength: 275 nm
 Stop Time: 10.00 min

Method DP for channel 1

Calculation Method:

Calculation Method: AREA%
 Peak identification Window: % Time
 UNK peaks identification rule: Highest peak
 Update RT in component Table: NO
 Do library search: NO

Peak Quantitation: Area
 Concentration data from method.

Do blank subtraction: NO

Component Table

RT (min)	Window (%)	Func1	Func2	Func3	E-Conc	Tolerance (%)
1.00	10.00				3.000	
1.00	15.00				3.000	
1.00	15.00				3.000	
6.00	20.00				3.000	

Integration Table

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

Time (min)	Function	Value/Status
0.00	NOISE	10
0.00	SMOOTHING	OFF
0.00	SENSITIVITY	100
0.00	N-METHOD	0
0.00	NEGATIVE PEAK	ON
1.00	NEGATIVE PEAK	OFF
3.00	SENSITIVITY	50
3.00	FORWARD-HORIZONTAL	ON
3.00	GROUP	ON
4.00	SENSITIVITY	100

DAD Processing Setup: Peak purity check enabled: YES
Purity threshold: 0.00
Peak height percent for side spectra: 20
Peak spectrum integration enabled: NO Delete DAD data after reporting: NO
Chromatogram to create: Best
Best Chromatogram Table

Time (min)	Wavelength
0.00	254
3.00	224

DAD Display Format: Absorbance scale (Au): Auto
Time range: 0.00 to 10.00 min Wavelength range: 215 to 300 nm
Offset: 0.0 Spectrum Display: Absorbance
Auto Mark Peak WL: NO Auto BG Subtraction: NO
3-D resolution: Fine 3-D tilt: 50
3-D rotation: 30 3-D mirror: NO
Display spectra only: NO Report Spectra: Peak top and sides.

Perform system suitability test : NO
Perform module performance test : NO
Perform data diagnosis : NO

Chromatogram Display Format: Autoscale: YES
Autoscale Time Range: 0.00 to 600.00 min
Use alternate scale: NO Auto zero: YES
Scale to Full Chrom Time Range: YES Peak rejection level: 0 uV * s
Baseline overlay: YES Peak start-end markers: YES
Marker-In Signals: NO Peak labels: Time, Name
Show integration time table: NO Show sampling period time table: NO
Show gradient curves: NO Picture in picture: None
Report channel 1 labels in the chromatogram overlay graph.
Multi-injection graph offsets---All: 25, Stds: 25, Unks: 25.

Report Format: Reported peaks: All Peaks
Use primary layout: NO Use secondary layout: NO
Print primary layout report: NO Print secondary layout report: NO
Acquisition DDE: NO Acquisition macro name:
Reprocess DDE: YES Reprocess macro name: REPROC.XLS
Concentration 1 Unit: Other Concentration 1 name:
Concentration 1 scale factor: 1.0000
Concentration 1 divide by sample amount: NO
Concentration 2 Unit: Other Concentration 2 name:
Concentration 2 scale factor: 1.0000
Concentration 2 use component multiplier: NO
Injection report column 1 header: PK-NUM

D7000 HSM: Ultrafiltration

System: Sys 1

Injection report column 2 header: RT
Injection report column 3 header: AREA
Injection report column 4 header: BC

A 4 Eingesetzte Substanzen

Tab. A-1: Eingesetzte Halogenderivate des Methans und Ethans

Solute	Summenformel	CAS- Nummer	Molmasse [g/mol]
Methan	CH ₄	74-82-8	16,04
Chlormethan	CH ₃ Cl	74-87-3	50,49
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	75-09-2	84,93
Trichlormethan	CHCl ₃	67-66-3	119,38
Tetrachlormethan	CCl ₄	56-23-5	153,82
Difluormethan	CH ₂ F ₂	75-10-5	52,02
Trifluormethan	CHF ₃	75-46-7	70,01
Tetrafluormethan	CF ₄	75-73-0	88,00
Chlordifluormethan	CHClF ₂	75-45-6	86,47
Chlortrifluormethan	CClF ₃	75-72-9	104,46
Dichlordifluormethan	CCl ₂ F ₂	75-71-8	120,91
Trichlorfluormethan	CCl ₃ F	75-69-4	137,37
Ethan	C ₂ H ₆	74-84-0	30,07
Chlorethan	C ₂ H ₅ Cl	75-00-3	64,51
1,1-Dichlorethan	C ₂ H ₄ Cl ₂	75-34-3	98,96
1,2-Dichlorethan	C ₂ H ₄ Cl ₂	107-06-2	98,96
1,1,1-Trichlorethan	C ₂ H ₃ Cl ₃	71-55-6	133,40
1,1-Difluorethan	C ₂ H ₄ F ₂	75-37-6	66,05
1,1,1,2-Tetrafluorethan	C ₂ H ₂ F ₄	811-97-2	102,30
Pentafluorethan	C ₂ HF ₅	354-33-6	120,02
1-Chlor-1,1-difluorethan	C ₂ H ₃ ClF ₂	75-68-3	100,49
1,1,2-Trichlor-trifluorethan	C ₂ Cl ₃ F ₃	76-13-1	187,37
Ethen	C ₂ H ₄	74-85-1	28,05

Tab. A-2: Eingesetzte Solutemoleküle, molare Volumina berechnet nach [Daubert 1989];
* molares Volumen berechnet nach [Reid 1987]

Solute	Summenformel	CAS- Nummer	Molmasse [g/mol]	molares Volumen bei 25°C [cm ³ /mol]
Pentan	C ₅ H ₁₂	109-66-0	72,15	116,13
Hexan	C ₆ H ₁₄	110-54-3	86,18	131,31
Heptan	C ₇ H ₁₆	142-82-5	100,20	147,01
Oktan	C ₈ H ₁₈	111-65-9	114,23	163,51
Nonan	C ₉ H ₂₀	111-84-2	128,26	179,32
Dekan	C ₁₀ H ₂₂	124-18-5	142,28	195,34
Undekan	C ₁₁ H ₂₄	1120-21-4	156,31	212,08
Dodekan	C ₁₂ H ₂₆	112-40-3	170,33	228,63
Methanol	CH ₄ O	67-56-1	32,04	40,70
Ethanol	C ₂ H ₆ O	64-17-5	46,07	58,52
Propanol	C ₃ H ₈ O	71-23-8	60,10	74,94
Butanol	C ₄ H ₁₀ O	71-36-3	74,12	91,94
Pentanol	C ₅ H ₁₂ O	71-41-0	88,15	108,53

Tab. A-2: Fortsetzung

Solute	Summenformel	CAS- Nummer	Molmasse [g/mol]	molares Volumen [cm ³ /mol]
Hexanol	C ₆ H ₁₄ O	111-27-3	102,17	125,21
Heptanol	C ₇ H ₁₆ O	111-70-6	116,20	140,70*
Oktanol	C ₈ H ₁₈ O	111-87-5	130,23	158,23
Nonanol	C ₉ H ₂₀ O	143-08-8	144,25	--
Dekanol	C ₁₀ H ₂₂ O	112-30-1	158,28	191,77
Dodekanol	C ₁₂ H ₂₆ O	112-53-8	186,33	224,41
Benzol	C ₆ H ₆	71-43-2	78,11	89,49
m-Xylol	C ₈ H ₁₀	108-38-3	106,17	123,35
o-Xylol	C ₈ H ₁₀	95-47-6	106,17	121,14
p-Xylol	C ₈ H ₁₀	106-42-3	106,17	123,78
Toluol	C ₇ H ₈	108-88-3	92,14	106,56
Ethylbenzol	C ₈ H ₁₀	100-41-4	106,17	122,68
n-Propylbenzol	C ₉ H ₁₂	103-65-1	120,19	139,83
n-Butylbenzol	C ₁₀ H ₁₄	104-51-8	134,22	156,49
Chlorbenzol	C ₆ H ₅ Cl	108-90-7	112,56	102,26
m-Dichlorbenzol	C ₆ H ₄ Cl ₂	541-73-1	147,00	114,64
o-Dichlorbenzol	C ₆ H ₄ Cl ₂	95-50-1	147,00	113,18
p-Dichlorbenzol	C ₆ H ₄ Cl ₂	106-46-7	147,00	114,35
Aceton	C ₃ H ₆ O	67-64-1	58,08	73,93
2-Butanon	C ₄ H ₈ O	78-93-3	72,11	90,20
2-Pentanon	C ₅ H ₁₀ O	107-87-9	86,13	107,40
2-Hexanon	C ₆ H ₁₂ O	591-78-6	100,16	124,12
2-Heptanon	C ₇ H ₁₄ O	110-43-0	114,19	140,78
2-Oktanon	C ₈ H ₁₆ O	111-13-7	128,21	170,35
2-Nonanon	C ₉ H ₁₈ O	821-55-6	142,24	--
2-Dekanon	C ₁₀ H ₂₀ O	693-54-9	156,27	--
Acetonitril	C ₂ H ₃ N	75-05-8	41,05	52,68
Propannitril	C ₃ H ₅ N	107-12-0	55,08	70,86
Butannitril	C ₄ H ₇ N	109-74-0	69,11	87,90
Pentannitril	C ₅ H ₉ N	110-59-8	83,13	104,65
Hexannitril	C ₆ H ₁₁ N	628-73-9	97,16	121,27
Naphthalin	C ₁₀ H ₈	91-20-3	128,17	160,17
Phenanthren	C ₁₄ H ₁₀	85-01-8	178,23	163,80
Pyren	C ₁₆ H ₁₀	129-00-0	202,25	159,68

Tab. A-3: Eingesetzte Wirkstoffe

Solute	Summenformel	CAS- Nummer	Molmasse [g/mol]
6-Aminopenicillansäure	$C_8H_{12}N_2O_3S$	551-16-6	216,25
Penicillin G	$C_{16}H_{18}N_2O_4S$	61-33-6	334,39
Ampicillin	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	69-53-4	349,40
Amoxycillin	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	26787-78-0	365,40
Penicillin V	$C_{16}H_{18}N_2O_5S$	87-08-1	350,39
Oxacillin	$C_{19}H_{19}N_3O_5S$	66-79-5	401,44
Dicloxacillin	$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$	3116-76-5	470,33
Azlocillin	$C_{20}H_{23}N_3O_6S$	37091-66-0	461,49
Piperacillin	$C_{23}H_{27}N_5O_7S$	61477-96-1	517,56
Cirazolin	$C_{13}H_{16}N_2O$	59939-16-1	216,28
Clonidin	$C_9H_9Cl_2N_3$	4205-90-7	230,09
Lofexidin	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$	31036-80-3	259,14
Oxymetazolin	$C_{16}H_{24}N_2O$	1491-59-4	260,37
Xylometazolin	$C_{16}H_{24}N_2$	526-36-3	244,38
Naphazolin	$C_{14}H_{14}N_2$	835-31-4	210,27
Tetryzolin	$C_{13}H_{16}N_2$	84-22-0	200,28
Tiamenidin	$C_8H_{10}ClN_3S$	31428-61-2	215,70
Tramazolin	$C_{13}H_{17}N_3$	1082-57-1	215,29
Metronidazol	$C_6H_9N_3O_3$	443-48-1	171,15
α -Tocopherol	$C_{29}H_{50}O_2$	10191-41-0	430,71
Methylparaben	$C_8H_8O_3$	99-76-3	152,15
Etyhlparaben	$C_9H_{10}O_3$	120-47-8	166,17
Propylparaben	$C_{11}H_{14}O_3$	94-26-8	194,23

Tab. A-4: Eingesetzte Tenside

Tensid	Strukturformel	M [g/mol]	cmc * ¹ bei 25°C [mol/l]	σ [mN/m]	r_0 [nm]	v * ² [cm ³ /mol]
Triton X-100		646,85	$2,6 \cdot 10^{-4}$	30 * ³	4,4 * ^{4,5}	590
Igepal CA 720		734,93	$2,3 \cdot 10^{-4}$ * ⁵	35 * ¹	4,6 * ⁶	646
Triton X-305		1527,86	$7,0 \cdot 10^{-4}$ * ⁷	50 * ⁸	5,7 * ⁶	1344,4
Brij 30	$C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_4OH$	362,53	$2,3 \cdot 10^{-5}$ * ⁵	28 * ⁹	2,6 * ⁶	364,9
Brij 35	$C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_{23}OH$	1199,51	$4,6 \cdot 10^{-5}$ * ⁷	40 * ¹⁰	4,4 * ¹¹	1081,2
Lutensol FSA 10	$C_8H_{17}-CH=CH-(CH_2)_7-NH-(C_2H_4O)_{10}H$	722,01	$2,77 \cdot 10^{-10}$ * ¹¹	35 * ¹²	5	708 * ¹²
SDS	$C_{12}H_{25}SO_4Na$	288,38	$8,3 \cdot 10^{-3}$	36,8 * ³	2,0 * ¹	246,3
DTAB	$C_{12}H_{25}N(CH_3)_3Br$	303,43	$5,27 \cdot 10^{-3}$	--	--	--
* ¹ [Os 1993]	* ⁴ [Kumbhakar 2004]		* ⁷ [Zhu 2003]		* ¹⁰ [Hoshiono 2003]	
* ² berechnet nach [Durchschlag 1995]	* ⁵ [Edwards 1991]		* ⁸ [Manglik 2002]		* ¹¹ [Phillis 1995]	
* ³ [Wu 1999]	* ⁶ berechnet nach [Tanford 1977]		* ⁹ [Lin 1999]		* ¹² [BASF 2002]	

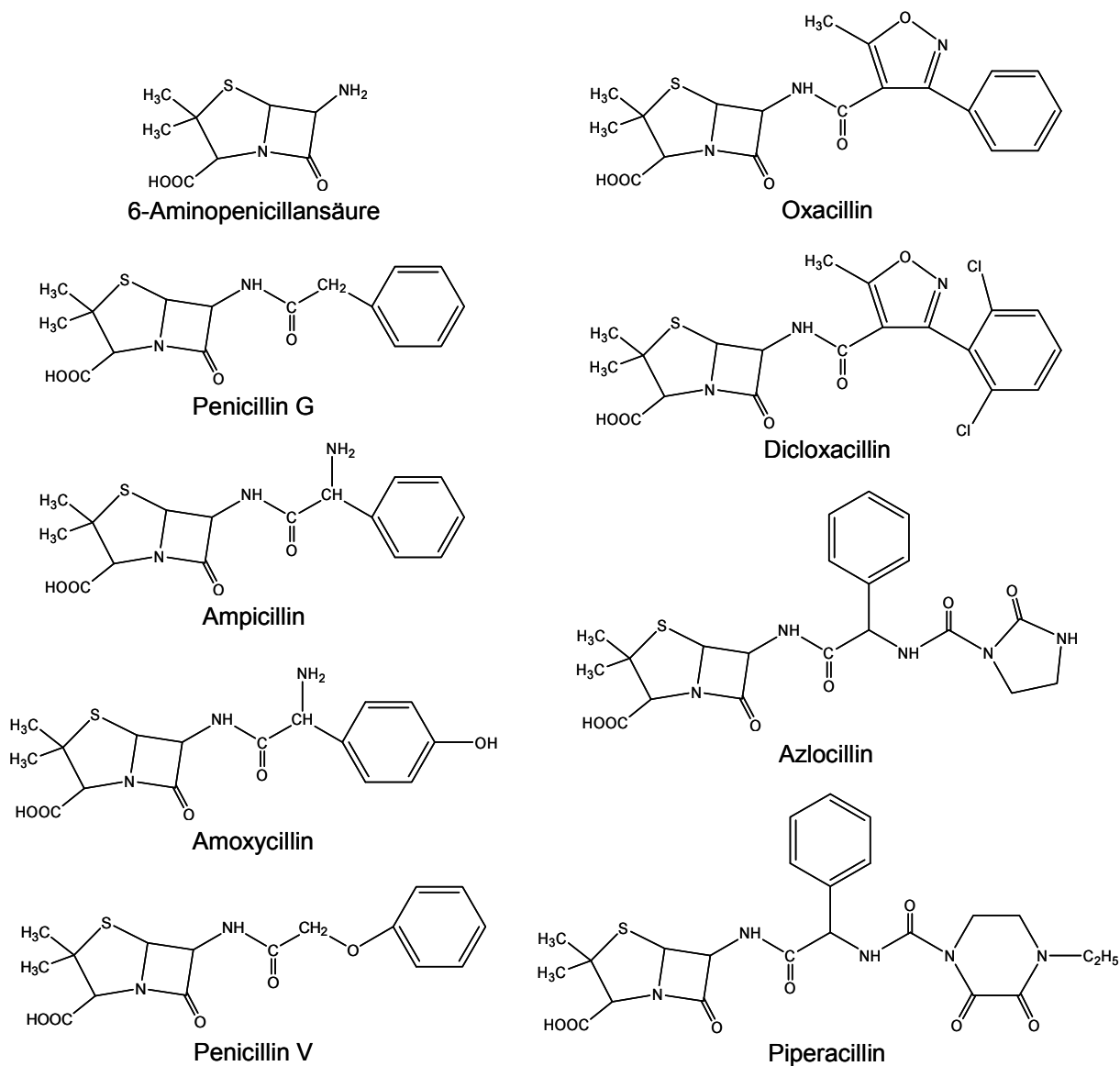


Abb. A-1: Molekülstrukturen der Penicilline [Mrestani 2001]

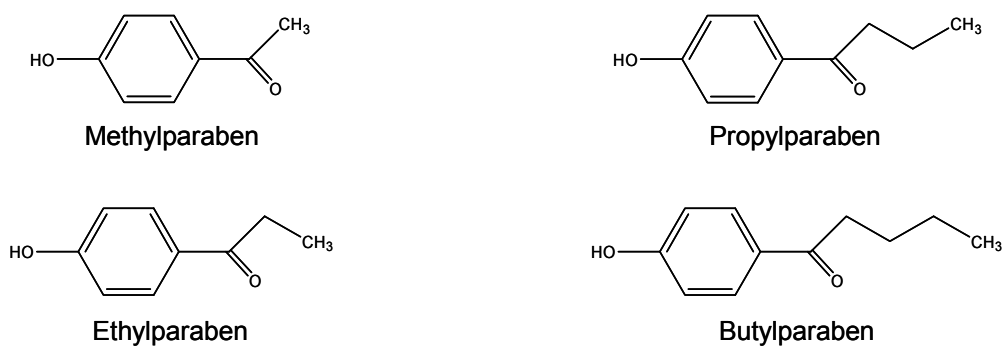


Abb. A-2: Molekülstrukturen der Parabene [Roth 2000]

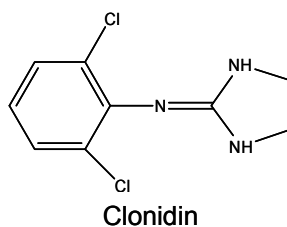
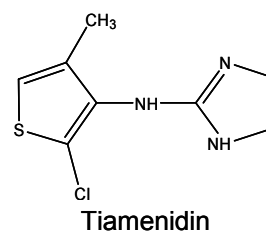
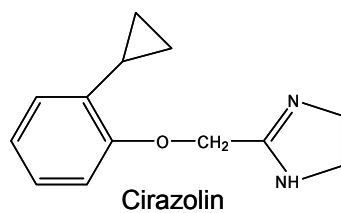
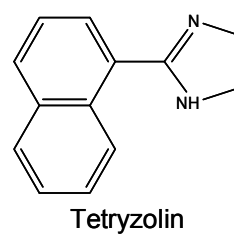
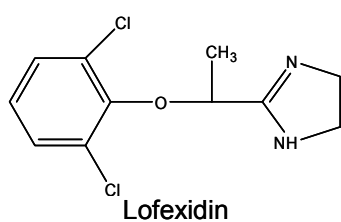
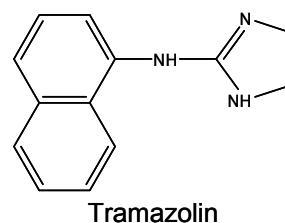
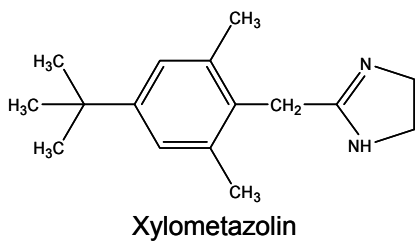
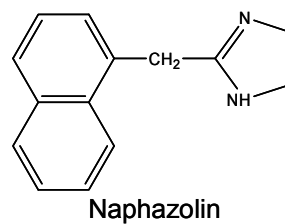
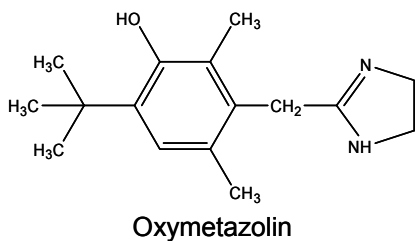


Abb. A-3: Molekülstrukturen der Sympathomimetika [Choi 1990]

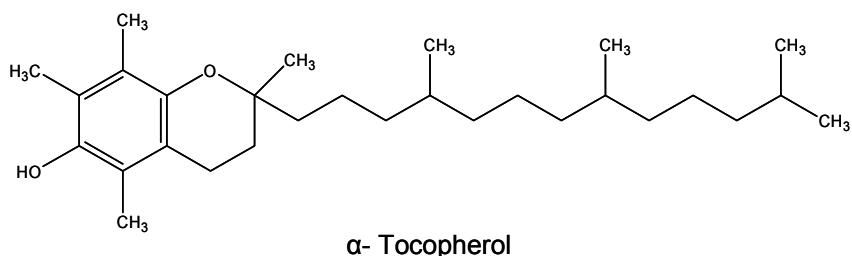
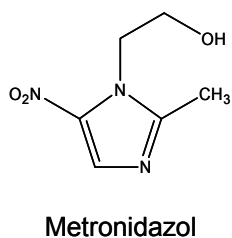


Abb. A-4: Molekülstrukturen von Metronidazol und α-Tocopherol [Roth 2000]

A 5 Modellierungsergebnisse**A 6 LLE Oktanol/Wasser**

Tab. A-5: Ergebnisse der flüssig-flüssig Phasengleichgewichtsberechnungen im System n-Oktanol/Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur und verschiedenen gewichteten Konformermischungen

T [K]	gew. Mischung aus 12 n-Oktanolkonformeren				gew. Mischung aus 17 n-Oktanolkonformeren			
	oktanolreiche Phase		wässrige Phase		oktanolreiche Phase		wässrige Phase	
	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$x_{\text{n-Oktanol}}$	x_{Wasser}
283,15	0,6988	0,3012	0,000076	0,999924	0,6988	0,3012	0,999931	0,000069
293,65	0,7045	0,2955	0,000076	0,999924	0,7083	0,2917	0,999931	0,000069
298,15	0,2930	0,7070	0,000072	0,999928	0,7114	0,2886	0,999931	0,000069
303,65	0,7079	0,2921	0,000078	0,999922	0,7146	0,2854	0,999933	0,000067
313,15	0,7094	0,2906	0,000082	0,999918	0,7182	0,2818	0,999927	0,000073
323,15	0,7092	0,2908	0,000087	0,999913	0,7199	0,2801	0,999922	0,000078
333,35	0,7071	0,2929	0,000095	0,999905	0,7193	0,2807	0,999916	0,000084
343,25	0,7035	0,2965	0,000104	0,999896	0,7167	0,2833	0,999907	0,000093
353,25	0,6981	0,3019	0,000117	0,999883	0,7121	0,2879	0,999896	0,000104
363,65	0,6908	0,3092	0,000133	0,999867	0,7055	0,2945	0,999881	0,000119

Tab. A-6: Ergebnisse der flüssig-flüssig Phasengleichgewichtsberechnungen im System n-Oktanol/Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur und des Oktanolkonformers

T [K]	Oktanol_01						Oktanol_02						Oktanol_03					
	oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase		
	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}
283,15	0,7022	0,2978	0,000074	0,999926	0,7012	0,2988	0,000073	0,999927	0,6911	0,3089	0,000075	0,999925	0,6911	0,3089	0,000075	0,999925	0,999925	0,999925
293,65	0,7072	0,2928	0,000075	0,999925	0,7048	0,2952	0,000075	0,999925	0,7014	0,2986	0,000074	0,999926	0,7014	0,2986	0,000074	0,999926	0,999926	0,999926
298,15	0,7086	0,2914	0,000076	0,999924	0,7058	0,2943	0,000076	0,999924	0,7049	0,2951	0,000074	0,999926	0,7049	0,2951	0,000074	0,999926	0,999926	0,999926
303,65	0,7099	0,2901	0,000077	0,999923	0,7064	0,2936	0,000078	0,999922	0,7085	0,2916	0,000075	0,999925	0,7085	0,2916	0,000075	0,999925	0,999925	0,999925
313,15	0,7107	0,2894	0,000081	0,999919	0,7062	0,2938	0,000082	0,999918	0,7128	0,2872	0,000077	0,999923	0,7128	0,2872	0,000077	0,999923	0,999923	0,999923
323,15	0,7097	0,2903	0,000086	0,999914	0,7044	0,2956	0,000088	0,999912	0,7151	0,2849	0,000081	0,999919	0,7151	0,2849	0,000081	0,999919	0,999919	0,999919
333,35	0,7069	0,2931	0,000094	0,999906	0,7008	0,2992	0,000097	0,999903	0,7151	0,2849	0,000087	0,999913	0,7151	0,2849	0,000087	0,999913	0,999913	0,999913
343,25	0,7024	0,2976	0,000104	0,999896	0,6958	0,3042	0,000107	0,999893	0,7130	0,2870	0,000095	0,999905	0,7130	0,2870	0,000095	0,999905	0,999905	0,999905
353,25	0,6963	0,3037	0,000116	0,999884	0,6892	0,3109	0,000120	0,999880	0,7090	0,2910	0,000106	0,999894	0,7090	0,2910	0,000106	0,999894	0,999894	0,999894
363,65	0,6883	0,3117	0,000133	0,999867	0,6807	0,3193	0,000138	0,999862	0,7028	0,2972	0,000120	0,999880	0,7028	0,2972	0,000120	0,999880	0,999880	0,999880

T [K]	Oktanol_04						Oktanol_05						Oktanol_06					
	oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase		
	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	$X_{n\text{-Oktanol}}$	$x_{n\text{-Oktanol}}$	x_{Wasser}	X_{Wasser}
283,15	0,6921	0,3079	0,999925	0,000075	0,6957	0,3043	0,000083	0,999917	0,6750	0,3250	0,000142	0,999858	0,6750	0,3250	0,000142	0,999858	0,999858	0,999858
293,65	0,7016	0,2984	0,999926	0,000074	0,7010	0,2990	0,000083	0,999917	0,6806	0,3194	0,000143	0,999857	0,6806	0,3194	0,000143	0,999857	0,999857	0,999857
298,15	0,7049	0,2951	0,999926	0,000074	0,7025	0,2975	0,000084	0,999916	0,6824	0,3177	0,000144	0,999856	0,6824	0,3177	0,000144	0,999856	0,999856	0,999856
303,65	0,7081	0,2919	0,999925	0,000075	0,7039	0,2961	0,000086	0,999914	0,6839	0,3161	0,000146	0,999854	0,6839	0,3161	0,000146	0,999854	0,999854	0,999854
313,15	0,7121	0,2879	0,999923	0,000077	0,7049	0,2951	0,000090	0,999910	0,6851	0,3149	0,000152	0,999848	0,6851	0,3149	0,000152	0,999848	0,999848	0,999848
323,15	0,7140	0,2860	0,999919	0,000081	0,7041	0,2959	0,000096	0,999904	0,6845	0,3155	0,000162	0,999838	0,6845	0,3155	0,000162	0,999838	0,999838	0,999838
333,35	0,7138	0,2862	0,999913	0,000087	0,7016	0,2984	0,000104	0,999896	0,6820	0,3180	0,000175	0,999825	0,6820	0,3180	0,000175	0,999825	0,999825	0,999825
343,25	0,7115	0,2885	0,999905	0,000095	0,6973	0,3027	0,000115	0,999885	0,6777	0,3223	0,000191	0,999809	0,6777	0,3223	0,000191	0,999809	0,999809	0,999809
353,25	0,7074	0,2926	0,999894	0,000106	0,6913	0,3087	0,000128	0,999872	0,6717	0,3283	0,000212	0,999788	0,6717	0,3283	0,000212	0,999788	0,999788	0,999788
363,65	0,7011	0,2989	0,999880	0,000120	0,6834	0,3166	0,000146	0,999854	0,6636	0,3364	0,000240	0,999760	0,6636	0,3364	0,000240	0,999760	0,999760	0,999760

Tab. A-6: Fortsetzung

T [K]	Oktanöl_07						Oktanöl_08						Oktanöl_09					
	oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase		
	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}
283,15	0,6355	0,3645	0,000100	0,999900	0,6753	0,3248	0,000099	0,999901	0,5952	0,4049	0,999842	0,000158	0,999842	0,4049	0,999842	0,000158	0,999842	0,000158
293,65	0,6576	0,3424	0,000094	0,999906	0,6924	0,3076	0,000095	0,999905	0,6242	0,3759	0,999856	0,000144	0,999856	0,3759	0,999856	0,000144	0,999856	0,000144
298,15	0,6658	0,3343	0,000092	0,999908	0,6985	0,3015	0,000094	0,999906	0,6350	0,3650	0,999860	0,000140	0,999860	0,3650	0,999860	0,000140	0,999860	0,000140
303,65	0,6746	0,3254	0,000091	0,999909	0,7050	0,2950	0,000093	0,999907	0,6471	0,3529	0,999864	0,000136	0,999864	0,3529	0,999864	0,000136	0,999864	0,000136
313,15	0,6871	0,3129	0,000090	0,999910	0,7139	0,2861	0,000094	0,999906	0,6646	0,3354	0,999869	0,000131	0,999869	0,3354	0,999869	0,000131	0,999869	0,000131
323,15	0,6966	0,3034	0,000092	0,999908	0,7201	0,2799	0,000096	0,999904	0,6788	0,3212	0,999870	0,000130	0,999870	0,3212	0,999870	0,000130	0,999870	0,000130
333,35	0,7029	0,2971	0,000096	0,999904	0,7235	0,2765	0,000101	0,999899	0,6891	0,3109	0,999868	0,000132	0,999868	0,3109	0,999868	0,000132	0,999868	0,000132
343,25	0,7060	0,2940	0,000102	0,999898	0,7241	0,2759	0,000108	0,999892	0,6954	0,3046	0,999862	0,000138	0,999862	0,3046	0,999862	0,000138	0,999862	0,000138
353,25	0,7063	0,2937	0,000111	0,999889	0,7223	0,2777	0,000119	0,999881	0,6983	0,3017	0,999853	0,000147	0,999853	0,3017	0,999853	0,000147	0,999853	0,000147
363,65	0,7040	0,2960	0,000123	0,999877	0,7181	0,2819	0,000133	0,999867	0,6982	0,3018	0,999840	0,000160	0,999840	0,3018	0,999840	0,000160	0,999840	0,000160

T [K]	Oktanöl_10						Oktanöl_11						Oktanöl_12					
	oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase			oktanolreiche Phase			wässrige Phase		
	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}	$x_{n-Oktanol}$	$x_{n-Oktanol}$	x_{Wasser}
283,15	0,6697	0,3303	0,000167	0,999833	0,6957	0,3043	0,000083	0,999917	0,5732	0,4268	0,999763	0,000237	0,999763	0,4268	0,999763	0,000237	0,999763	0,000237
293,65	0,6852	0,3148	0,000162	0,999838	0,7010	0,2990	0,000083	0,999917	0,6041	0,3959	0,999783	0,000217	0,999783	0,3959	0,999783	0,000217	0,999783	0,000217
298,15	0,6906	0,3094	0,000161	0,999839	0,7025	0,2975	0,000084	0,999916	0,6158	0,3842	0,999790	0,000210	0,999790	0,3842	0,999790	0,000210	0,999790	0,000210
303,65	0,6963	0,3037	0,000160	0,999840	0,7039	0,2961	0,000086	0,999914	0,6289	0,3711	0,999796	0,000204	0,999796	0,3711	0,999796	0,000204	0,999796	0,000204
313,15	0,7038	0,2962	0,000162	0,999838	0,7139	0,2861	0,000094	0,999906	0,6479	0,3521	0,999803	0,000197	0,999803	0,3521	0,999803	0,000197	0,999803	0,000197
323,15	0,7088	0,2912	0,000167	0,999833	0,7201	0,2799	0,000096	0,999904	0,6635	0,3365	0,999805	0,000195	0,999805	0,3365	0,999805	0,000195	0,999805	0,000195
333,35	0,7111	0,2889	0,000177	0,999823	0,7235	0,2765	0,000101	0,999899	0,6748	0,3252	0,999803	0,000197	0,999803	0,3252	0,999803	0,000197	0,999803	0,000197
343,25	0,7107	0,2893	0,000189	0,999811	0,7241	0,2759	0,000108	0,999892	0,6819	0,3181	0,999795	0,000205	0,999795	0,3181	0,999795	0,000205	0,999795	0,000205
353,25	0,7080	0,2920	0,000207	0,999793	0,7223	0,2777	0,000119	0,999881	0,6856	0,3144	0,999783	0,000217	0,999783	0,3144	0,999783	0,000217	0,999783	0,000217
363,65	0,7028	0,2972	0,000230	0,999770	0,7181	0,2819	0,000133	0,999867	0,6859	0,3141	0,999765	0,000235	0,999765	0,3141	0,999765	0,000235	0,999765	0,000235

A 7 Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten

Tab. A-7: Abhängigkeit vorhergesagter n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten vom verwendeten n-Oktanolkonformer; T = 25°C; Phasenzusammensetzungen nach [Dallas 1992]; exp. Daten aus [Maaßen 1997] und [Sangster 1997];

$$\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{ow}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{ow}}|; \delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{ow}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{ow}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{ow}}$$

Solute	exp log K ^{ow}	n-Oktanolkonformer											
		gew. Konformermischung				Oktanol_01				Oktanol_02			
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %
Methan	1,89	1,86	0,03	1,69	1,86	0,03	1,85	1,85	0,04	2,12	1,87	0,02	0,95
Chlormethan	1,73	1,72	0,01	0,69	1,72	0,01	0,75	1,69	0,04	2,25	1,75	0,02	1,15
Dichlormethan	2,05	2,15	0,10	4,88	2,14	0,09	4,59	2,09	0,04	2,15	2,22	0,17	8,29
Trichlormethan	2,76	2,99	0,23	8,26	2,98	0,22	7,93	2,93	0,17	6,16	3,07	0,31	11,16
Tetrachlormethan	3,55	3,77	0,22	6,06	3,76	0,21	5,92	3,74	0,19	5,41	3,80	0,25	7,01
Difluormethan	1,03	1,26	0,23	22,04	1,25	0,22	21,55	1,22	0,19	18,06	1,31	0,28	27,09
Trifluormethan	1,47	1,64	0,17	11,77	1,63	0,16	11,09	1,59	0,12	7,96	1,72	0,25	16,94
Tetrafluormethan	2,19	2,23	0,04	1,96	2,23	0,04	1,69	2,21	0,02	1,10	2,26	0,07	3,24
Chlordifluormethan	1,91	2,11	0,20	10,63	2,10	0,19	10,10	2,06	0,15	7,59	2,19	0,28	14,76
Chlortrifluormethan	2,51	2,70	0,19	7,37	2,69	0,18	7,13	2,68	0,17	6,57	2,72	0,21	8,49
Dichlordifluormethan	2,88	3,06	0,18	6,08	3,05	0,17	5,90	3,04	0,16	5,38	3,09	0,21	7,12
Trichlorfluormethan	3,24	3,45	0,21	6,36	3,44	0,20	6,20	3,42	0,18	5,68	3,48	0,24	7,35
Ethan	2,49	2,46	0,03	1,20	2,46	0,03	1,37	2,45	0,04	1,65	2,48	0,01	0,48
Chlorethan	2,08	2,25	0,17	8,13	2,25	0,17	8,03	2,22	0,14	6,83	2,28	0,20	9,76
1,1-Dichlorethan	2,56	2,64	0,08	3,09	2,64	0,07	2,93	2,60	0,04	1,37	2,70	0,14	5,27
1,2-Dichlorethan	2,25	2,51	0,26	11,38	2,50	0,25	11,24	2,46	0,21	9,38	2,56	0,31	13,87
1,1,1-Trichlorethan	3,27	3,34	0,06	1,99	3,33	0,06	1,83	3,30	0,03	0,98	3,38	0,11	3,33
1,1,1-Difluorethan	1,52	1,79	0,27	17,76	1,79	0,27	17,43	1,76	0,24	15,53	1,83	0,31	20,59
1,1,1,2-Tetrafluorethan	1,88	1,99	0,11	6,01	1,98	0,10	5,48	1,94	0,06	2,93	2,07	0,19	10,11
Pentafluorethan	2,28	2,39	0,11	4,65	2,37	0,09	4,04	2,32	0,04	1,75	2,48	0,20	8,64
1-Chlor-1,1-difluorethan	2,46	2,54	0,08	3,37	2,54	0,08	3,17	2,51	0,05	2,03	2,59	0,13	5,20
1,1,2-Trichlor-trifluorethan	4,10	3,92	0,18	4,46	3,91	0,19	4,63	3,89	0,21	5,10	3,96	0,14	3,46
Ethen	1,97	2,00	0,03	1,73	2,00	0,03	1,52	1,99	0,02	0,96	2,03	0,06	2,84
mittlerer Fehler			0,14	6,59		0,13	6,37		0,11	5,17		0,18	8,57
maximaler Fehler			0,27	22,04		0,27	21,60		0,24	18,01		0,31	27,09

Tab. A-7: Fortsetzung

Solute	exp log K ^{ow}	n-Oktanolkonformer												
		Oktanolk_09			Oktanolk_10			Oktanolk_11			Oktanolk_12			
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %	log K ^{ow}	Δ	δ / %	
Methan	1,89	1,90	0,01	0,63	1,89	0,001	0,001	0,001	1,91	0,02	0,90	1,85	0,04	2,01
Chlormethan	1,73	1,84	0,11	6,41	1,79	0,05	3,18	1,85	1,85	0,11	6,52	1,72	0,01	0,75
Dichlormethan	2,05	2,43	0,38	18,68	2,29	0,24	11,90	2,45	2,45	0,40	19,37	2,15	0,10	4,93
Trichlormethan	2,76	3,30	0,54	19,38	3,14	0,38	13,84	3,31	3,31	0,55	19,89	2,98	0,22	7,97
Tetrachlormethan	3,55	3,88	0,33	9,27	3,83	0,28	7,83	3,88	3,88	0,33	9,30	3,73	0,18	5,15
Difluormethan	1,03	1,46	0,43	41,84	1,38	0,35	33,79	1,48	1,48	0,45	43,59	1,28	0,25	24,17
Trifluormethan	1,47	1,93	0,46	31,56	1,81	0,34	23,33	1,96	1,96	0,49	33,40	1,67	0,20	13,81
Tetrafluormethan	2,19	2,32	0,13	5,71	2,31	0,12	5,57	2,33	2,33	0,14	6,53	2,25	0,06	2,60
Chlordifluormethan	1,91	2,42	0,51	26,49	2,28	0,37	19,42	2,44	2,44	0,53	27,70	2,13	0,22	11,52
Chlortrifluormethan	2,51	2,78	0,27	10,88	2,77	0,26	10,28	2,80	2,80	0,29	11,39	2,70	0,19	7,37
Dichlordifluormethan	2,88	3,15	0,27	9,34	3,12	0,24	8,40	3,16	3,16	0,28	9,65	3,04	0,16	5,66
Trichlorfluormethan	3,24	3,55	0,31	9,54	3,51	0,27	8,33	3,56	3,56	0,32	9,72	3,42	0,18	5,65
Ethan	2,49	2,52	0,03	1,16	2,50	0,01	0,36	2,52	2,52	0,03	1,29	2,45	0,04	1,77
Chlorethan	2,08	2,38	0,30	14,28	2,32	0,24	11,44	2,38	2,38	0,30	14,28	2,24	0,16	7,74
1,1-Dichlorethan	2,56	2,85	0,29	11,48	2,75	0,19	7,42	2,86	2,86	0,30	11,80	2,63	0,07	2,70
1,2-Dichlorethan	2,25	2,72	0,47	21,02	2,62	0,37	16,31	2,73	2,73	0,48	21,29	2,50	0,25	10,98
1,1,1-Trichlorethan	3,27	3,49	0,22	6,85	3,42	0,15	4,59	3,50	3,50	0,23	6,97	3,31	0,04	1,25
1,1-Difluorethan	1,52	1,96	0,44	28,62	1,89	0,37	24,28	1,97	1,97	0,45	29,41	1,80	0,28	18,42
1,1,1,2-Tetrafluorethan	1,88	2,29	0,41	21,86	2,17	0,29	15,59	2,32	2,32	0,44	23,46	2,02	0,14	7,50
Pentafluorethan	2,28	2,73	0,45	19,56	2,59	0,31	13,68	2,76	2,76	0,48	21,10	2,42	0,14	6,10
1-Chlor-1,1-difluorethan	2,46	2,71	0,25	9,96	2,64	0,18	7,44	2,72	2,72	0,26	10,45	2,54	0,08	3,33
1,1,2-Trichlor-trifluorethan	4,10	4,05	0,05	1,32	4,01	0,09	2,27	4,06	4,06	0,04	1,05	3,90	0,20	4,88
Ethen	1,97	2,08	0,11	5,58	2,06	0,09	4,42	2,09	2,09	0,12	5,94	2,00	0,03	1,73
mittlerer Fehler			0,29	14,41		0,23	11,03			0,31	15,00		0,14	6,87
maximaler Fehler			0,54	41,84		0,38	33,79			0,55	43,59		0,28	24,17

Tab. A-8: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere von 2-Heptanone im Vergleich mit der gewichteten Mischung aus 24 2-Heptanonkonformeren und dem exp. Verteilungskoeffizienten; T = 25°C; exp. Verteilungskoeffizient $\log K_{ow}^{2\text{-Heptanon}}=2,80$ [Hansch 1995a]; Phasenzusammensetzung nach [Dallas 1992]; $\Delta=|\log K_{exp}^{ow} - \log K_{COSMO-RS}^{ow}|$; $\delta=100 |\log K_{exp}^{ow} - \log K_{COSMO-RS}^{ow}| / \log K_{exp}^{ow}$.

Konformer	E_{COSMO} [kJ/mol]	$\log K_{COSMO-RS}^{ow}$	Δ	$\delta / \%$
2-Heptanon_01	-920213,368	2,98	0,18	6,47
2-Heptanon_02	-920211,984	2,92	0,11	4,08
2-Heptanon_03	-920211,917	2,91	0,11	3,94
2-Heptanon_04	-920209,945	2,76	0,04	1,45
2-Heptanon_05	-920209,351	2,99	0,19	6,69
2-Heptanon_06	-920208,955	2,76	0,04	1,48
2-Heptanon_07	-920208,586	2,85	0,05	1,69
2-Heptanon_08	-920206,96	2,72	0,09	3,09
2-Heptanon_09	-920206,486	2,86	0,06	2,19
2-Heptanon_10	-920206,265	2,70	0,10	3,59
2-Heptanon_11	-920205,968	2,79	0,01	0,52
2-Heptanon_12	-920205,817	2,70	0,10	3,56
2-Heptanon_13	-920203,137	2,70	0,10	3,66
2-Heptanon_14	-920203,112	2,70	0,11	3,80
2-Heptanon_15	-920202,828	2,93	0,13	4,65
2-Heptanon_16	-920202,769	2,91	0,11	3,94
2-Heptanon_17	-920202,465	2,68	0,12	4,27
2-Heptanon_18	-920200,266	2,73	0,07	2,63
2-Heptanon_19	-920200,204	2,71	0,10	3,45
2-Heptanon_20	-920200,174	2,73	0,07	2,59
2-Heptanon_21	-920197,934	2,54	0,26	9,37
2-Heptanon_22	-920197,89	2,56	0,24	8,48
2-Heptanon_23	-920197,882	2,61	0,20	7,02
2-Heptanon_24	-920195,487	2,80	0,00	0,02
gewichtete Mischung		2,90	0,10	3,58

Tab. A-10: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Solute klassen; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Hefter 1984]; gewichtete Mischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; exp. Daten aus [Hansch 1995a]; $\Delta = |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}|$; $\delta = 100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp log K ^{ow}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,21	4,04	0,17	4,00	0,25/ 1	4	4,05	0,16	3,88	0,5/ 1	3
Hexan	4,72	4,57	0,16	3,32	0,25/ 1	11	4,57	0,16	3,30	0,5/ 1	6
Heptan	5,48	5,10	0,38	7,02	0,5/ 1	17	5,12	0,37	6,69	1/ 1,5	4
Oktan	6,00	5,61	0,39	6,47	0,5/ 1	31	5,64	0,36	6,06	1/ 1,5	8
Dodekan	6,92	7,75	0,82	11,90	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				6,54							
Methanol	0,05	0,19	0,14	264,35							
Ethanol	0,51	0,82	0,30	59,30	0,25/ 1	2	0,81	0,30	58,52	0,5/ 1	2
Propanol	1,07	1,42	0,35	32,70	0,25/ 1	4	1,42	0,35	32,42	0,5/ 1	3
Butanol	1,70	1,91	0,21	12,36	0,25/ 1	9	1,94	0,23	13,72	0,5/ 1	7
Pentanol	2,38	2,48	0,10	4,09	0,25/ 1	22	2,44	0,06	2,41	0,5/ 1	18
Hexanol	2,85	2,96	0,11	3,80	0,5/ 1	30	2,96	0,11	3,77	1/ 1,5	9
Heptanol	3,54	3,49	0,06	1,57	1/ 1,5	14					
Oktanol	3,82	4,02	0,19	5,06	1/ 1,5	17					
Nonanol	5,08	4,36	0,73	14,30	1/ 1,5	23					
Dekanol	5,39	4,96	0,43	7,93	1/ 1,5	31					
Dodekanol	5,95	5,90	0,05	0,83	1/ 1,5	60					
mittlerer relativer Fehler				36,94							
Benzol	2,95	2,96	0,01	0,25							
m-Xylol	4,02	4,03	0,01	0,08							
o-Xylol	3,94	3,92	0,02	0,47							
p-Xylol	3,97	4,03	0,05	1,37							
Toluol	3,55	3,50	0,06	1,57							
Ethylbenzol	3,97	3,98	0,01	0,16	0,25/ 1	2	3,98	0,01	0,31	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol	4,54	4,50	0,04	0,96	0,25/ 1	3	4,43	0,11	2,50	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol	5,20	4,98	0,23	4,34	0,25/ 1	7	4,99	0,22	4,16	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				1,15							
Ethylacetat	1,61	1,73	0,12	7,41	0,25/ 1	5	1,80	0,19	11,57	0,5/ 1	4
n-Propylacetat	2,06	2,29	0,23	11,22	0,25/ 1	10	2,27	0,21	10,11	0,5/ 1	7
n-Butylacetat	2,60	2,82	0,22	8,32	0,5/ 1	22	2,74	0,14	5,47	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				8,98							
Chlorbenzol	3,71	3,44	0,27	7,32							
m-Dichlorbenzol	4,35	4,00	0,35	8,15							
o-Dichlorbenzol	4,25	3,89	0,36	8,41							
p-Dichlorbenzol	4,26	3,93	0,33	7,83							
mittlerer relativer Fehler				8,35							

Tab. A-11: Vorhergesagte n-Oktanol/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Solute klassen; T = 25°C; Phasenzusammensetzung nach [Sörensen 1979]; gewichtete Mischung aus 12 n-Oktanolkonformeren; exp. Daten aus [Hansch 1995a]; $\Delta = |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}|$; $\delta = 100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp log K ^{ow}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,21	4,08	0,13	3,15	0,25/ 1	4	4,08	0,13	3,05	0,5/ 1	3
Hexan	4,72	4,60	0,12	2,49	0,25/ 1	11	4,61	0,12	2,47	0,5/ 1	6
Heptan	5,48	5,14	0,34	6,23	0,5/ 1	17	5,16	0,32	5,90	1/ 1,5	4
Oktan	6,00	5,66	0,34	5,71	0,5/ 1	31	5,69	0,32	5,28	1/ 1,5	8
Dodekan	6,92	7,81	0,88	12,78	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				6,07							
Methanol	0,05	0,17	0,11	219,78							
Ethanol	0,51	0,80	0,29	55,79	0,25/ 1	2	0,794	0,28	55,20	0,5/ 1	2
Propanol	1,07	1,41	0,34	31,86	0,25/ 1	4	1,409	0,34	31,49	0,5/ 1	3
Butanol	1,70	1,91	0,20	12,01	0,25/ 1	9	1,929	0,23	13,36	0,5/ 1	7
Pentanol	2,38	2,48	0,10	4,01	0,25/ 1	22	2,435	0,05	2,24	0,5/ 1	18
Hexanol	2,85	2,96	0,11	3,80	0,5/ 1	30	2,958	0,11	3,73	1/ 1,5	9
Heptanol	3,54	3,49	0,05	1,46	1/ 1,5	14					
Oktanol	3,82	4,02	0,20	5,24	1/ 1,5	17					
Nonanol	5,08	4,36	0,72	14,12	1/ 1,5	23					
Dekanol	5,39	4,98	0,41	7,67	1/ 1,5	31					
Dodekanol	5,95	5,92	0,03	0,50	1/ 1,5	60					
mittlerer relativer Fehler				32,38							
Benzol	2,95	2,99	0,04	1,23							
m-Xylol	4,02	4,06	0,04	0,98							
o-Xylol	3,94	3,96	0,02	0,42							
p-Xylol	3,97	4,06	0,09	2,28							
Toluol	3,55	3,53	0,02	0,66							
Ethylbenzol	3,97	4,01	0,04	1,07	0,25/ 1	2	4,02	0,05	1,22	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol	4,54	4,54	0,001	0,10	0,25/ 1	3	4,47	0,08	1,66	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol	5,20	5,02	0,18	3,53	0,25/ 1	7	5,03	0,17	3,36	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				1,28							
Ethylacetat	1,61	1,73	0,12	7,16	0,25/ 1	5	1,80	0,18	11,38	0,5/ 1	4
n-Propylacetat	2,06	2,29	0,23	11,18	0,25/ 1	10	2,27	0,21	10,01	0,5/ 1	7
n-Butylacetat	2,60	2,82	0,22	8,47	0,5/ 1	22	2,75	0,14	5,51	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				8,94							
Chlorbenzol	3,71	3,47	0,24	6,43							
m-Dichlorbenzol	4,35	4,03	0,32	7,30							
o-Dichlorbenzol	4,25	3,93	0,32	7,56							
p-Dichlorbenzol	4,26	3,97	0,30	6,96							
mittlerer relativer Fehler				7,06							

$$\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{ow}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{ow}}|; \delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{ow}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{ow}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{ow}}.$$

Solute	Exp log K ^{ow}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,21	4,02	0,19	4,55	0,25/ 1	4	4,03	0,19	4,43	0,5/ 1	3
Hexan	4,72	4,54	0,18	3,85	0,25/ 1	11	4,54	0,18	3,82	0,5/ 1	6
Heptan	5,48	5,07	0,41	7,51	0,5/ 1	17	5,09	0,39	7,20	1/ 1,5	4
Oktan	6,00	5,58	0,42	6,97	0,5/ 1	31	5,61	0,39	6,56	1/ 1,5	8
Dodekan	6,92	7,71	0,78	11,32	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				6,84							
Methanol	0,05	0,20	0,15	291,48							
Ethanol	0,51	0,83	0,31	61,26	0,25/ 1	2	0,82	0,31	60,48	0,5/ 1	2
Propanol	1,07	1,43	0,36	33,26	0,25/ 1	4	1,42	0,35	32,89	0,5/ 1	3
Butanol	1,70	1,92	0,21	12,60	0,25/ 1	9	1,94	0,24	13,83	0,5/ 1	7
Pentanol	2,38	2,48	0,10	4,09	0,25/ 1	22	2,44	0,06	2,45	0,5/ 1	18
Hexanol	2,85	2,96	0,11	3,77	0,5/ 1	30	2,96	0,11	3,73	1/ 1,5	9
Heptanol	3,54	3,48	0,06	1,65	1/ 1,5	14					
Oktanol	3,82	4,01	0,19	4,93	1/ 1,5	17					
Nonanol	5,08	4,35	0,73	14,44	1/ 1,5	23					
Dekanol	5,39	4,95	0,44	8,12	1/ 1,5	31					
Dodekanol	5,95	5,89	0,06	1,07	1/ 1,5	60					
mittlerer relativer Fehler				39,70							
Benzol	2,95	2,94	0,01	0,36							
m-Xylol	4,02	4,00	0,02	0,49							
o-Xylol	3,94	3,90	0,04	1,03							
p-Xylol	3,97	4,00	0,03	0,79							
Toluol	3,55	3,48	0,08	2,16							
Ethylbenzol	3,97	3,96	0,02	0,42	0,25/ 1	2	3,96	0,01	0,27	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol	4,54	4,47	0,07	1,51	0,25/ 1	3	4,40	0,14	3,05	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol	5,20	4,95	0,25	4,86	0,25/ 1	7	4,96	0,24	4,70	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				1,45							
Ethylacetat	1,61	1,73	0,12	7,60	0,25/ 1	5	1,80	0,19	11,63	0,5/ 1	4
n-Propylacetat	2,06	2,29	0,23	11,22	0,25/ 1	10	2,27	0,21	10,16	0,5/ 1	7
n-Butylacetat	2,60	2,82	0,21	8,20	0,5/ 1	22	2,74	0,14	5,40	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				9,01							
Chlorbenzol	3,71	3,42	0,29	7,88							
m-Dichlorbenzol	4,35	3,97	0,38	8,70							
o-Dichlorbenzol	4,25	3,87	0,38	8,95							
p-Dichlorbenzol	4,26	3,91	0,36	8,37							
mittlerer relativer Fehler				7,93							

Tab. A-12: Fortsetzung

Solute	Exp log K ^{ow}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{ow}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Aceton	0,58	0,74	0,16	27,58							
2-Butanon	1,11	1,36	0,25	22,44	0,25/ 1	2	1,33	0,22	19,65	0,5/ 1	1
2-Pentanon	1,73	1,93	0,20	11,40	0,25/ 1	4	1,94	0,21	12,15	0,5/ 1	4
2-Hexanon	2,20	2,38	0,18	8,28	0,5/ 1	12	2,45	0,25	11,19	1/ 1,5	3
2-Heptanon	2,80	2,90	0,10	3,66	0,5/ 1	24	2,91	0,11	3,98	1/ 1,5	6
2-Oktanon	3,19	3,42	0,23	7,25	1/ 1,5	10					
2-Nonanon	3,96	4,00	0,04	0,92	1/ 1,5	14					
2-Dekanon	4,55	4,51	0,05	1,00	1/ 1,5	21					
mittlerer relativer Fehler				10,32							
Acetonitril	0,48	0,11	0,37	77,57							
Propannitril	0,98	0,78	0,20	20,13	0,25/ 1	1	0,79	0,20	20,03	0,5/ 1	1
Butannitril	1,35	1,34	0,01	0,56	0,25/ 1	2	1,34	0,01	0,64	0,5/ 1	2
Pentannitril	1,94	1,86	0,08	4,20	0,25/ 1	5	1,87	0,07	3,69	0,5/ 1	3
Hexannitril	2,48	2,38	0,10	4,13	0,25/ 1	10	2,38	0,10	4,09	0,5/ 1	7
mittlerer relativer Fehler				21,32							
Naphthalin	4,12	3,90	0,22	5,35							
Phenanthren	5,28	4,79	0,49	9,25							
Pyren	5,70	5,10	0,60	10,48							
mittlerer relativer Fehler				8,36							
mittlerer relativer Gesamtfehler (51 Punkte)				15,51							

Tab. A-14: Vergleich mit COSMO-RS vorhergesagter n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten verschiedener Wirkstoffe mit QSAR Berechnungen; T = 25°C; *Berechnungen für nicht dissoziierte Wirkstoffmoleküle; QSAR aus [ACD/Labs 2007]; $\delta = 100 |\log K^{\text{ow}}_{\text{QSAR}} - \log K^{\text{ow}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{ow}}_{\text{QSAR}}$.

Wirkstoff	COSMO-RS			QSAR* [SciFinder 2007]	δ / %
	$\log K^{\text{ow}}$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.		
6-Aminopenicillansäure	0,78	2/ 2	5	$0,46 \pm 0,80$	67,53
Penicillin G	2,08	2/ 2	21	$2,49 \pm 0,20$	16,26
Ampicillin	2,41	2/ 2	17	$2,17 \pm 0,32$	10,75
Amoxycillin	1,58	0,5/ 1	28	$1,44 \pm 0,33$	9,92
Penicillin V	3,52	2/ 2	8	$2,70 \pm 0,25$	30,46
Oxacillin	2,84	2/ 2	6	$2,88 \pm 0,32$	1,24
Dicloxacillin	3,55	0,5/ 1	18	$3,85 \pm 0,39$	7,74
Azlocillin	1,61	0,5/ 1	24	$0,48 \pm 0,66$	232,78
Piperacillin	2,38	3/ 3	13	$2,70 \pm 0,37$	11,87
Cirazolin	3,93	0,5/ 1	24	$4,01 \pm 0,56$	2,03
Clonidin	3,14	0,5/ 1	4	$2,23 \pm 0,58$	40,45
Lofexidin	4,08	0,5/ 1	12	$4,41 \pm 0,62$	7,50
Oxymetazolin	5,01	0,5/ 1	7	$5,34 \pm 0,60$	6,30
Xylometazolin	5,19	1/ 1	3	$6,08 \pm 0,60$	14,63
Naphazolin	3,60	1/ 1	2	$4,70 \pm 0,59$	23,49
Tetryzolin	3,62	1/ 1	4	$4,14 \pm 0,46$	12,42
Tiamenidin	3,17	1/ 1	4	$1,90 \pm 0,90$	66,63
Tramazolin	3,78	1/ 1	4	$2,89 \pm 0,56$	30,80
Metronidazol	1,06	0,25/ 1	8	$0,81 \pm 0,29$	31,46
α -Tocopherol	12,45	2/ 1	39	$12,72 \pm 0,27$	2,13
Methylparaben	2,49	0,5/ 1	2	$2,69 \pm 0,22$	7,24
Ethylparaben	3,10	0,5/ 1	3	$3,22 \pm 0,22$	3,65
Propylparaben	3,52	0,5/ 1	13	$3,75 \pm 0,22$	6,10
Butylparaben	4,02	0,5/ 1	21	$4,28 \pm 0,22$	6,11
mittlerer relativer Fehler					30,59

A 8 Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten

Tab. A-15: Modellierung des extramizellaren Anteils in wässrigen Triton X-100 Lösungen bei verschiedenen Temperaturen; lineare Konformation des Triton X-100; exp. Daten aus [Vane 2000].

Solute	$c_{\text{Lutensol FSA10}}$ [mol/l]	f_{ex} [–]		
		experimentell [Vane 2000]	COSMO-RS	δ / %
1,1,1-Trichlorethan	0,0005	1,001	0,970	3,08
	0,0009	0,947	0,931	1,63
	0,0093	0,589	0,542	8,03
	0,0162	0,480	0,402	16,32
	0,0232	0,357	0,318	10,76
Toluol	0,0005	1,002	0,955	4,73
	0,0009	0,929	0,899	3,22
	0,0093	0,497	0,436	12,36
	0,0162	0,381	0,305	19,88
	0,0232	0,255	0,234	8,26
Tetrachlorethen	0,0005	0,937	0,931	0,63
	0,0009	0,802	0,850	5,97
	0,0093	0,249	0,331	32,51
	0,0162	0,167	0,219	30,89
	0,0232	0,108	0,163	50,59

Tab. A-16: Modellierung des extramizellaren Anteils des Soluten p-Xylol in wässrigen Lutensol FSA10 Lösungen bei verschiedenen Temperaturen; lineare Konformation des Lutensol FSA10; exp. Daten aus [Gittel 2004].

T [°C]	$c_{\text{Lutensol FSA10}}$ [mol/l]	f_{ex} [–]		
		experimentell [Gittel 2004]	COSMO-RS	δ / %
30,0	0,0028	0,466	0,421	9,63
30,0	0,0071	0,268	0,223	16,97
30,0	0,0140	0,143	0,127	11,44
30,0	0,0278	0,065	0,068	4,65
39,1	0,0028	0,505	0,453	10,38
39,1	0,0071	0,324	0,245	24,39
40,5	0,0140	0,183	0,144	21,47
39,1	0,0278	0,083	0,076	7,91
49,2	0,0028	0,527	0,491	6,77
50,0	0,0071	0,326	0,277	14,94
50,6	0,0140	0,256	0,164	35,90
49,0	0,0278	0,127	0,088	30,83

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformer Mischung 1				gew. Konformer Mischung 2					
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,52	0,12	2,63							
	4,61**		0,09	2,00							
Phenanthren	5,70*	5,52	0,18	3,21							
	5,57**		0,05	0,95							
Pyren	6,03*	5,84	0,19	3,18							
	5,90**		0,06	1,05							
mittlerer relativer Fehler				2,17							
Ethylparaben	4,02 ⁺	3,13	0,90	22,26	0,5/ 1	6	3,10	0,92	22,89	1/ 1,5	3
Propylparaben	4,46 ⁺	3,52	0,94	21,05	0,5/ 1	13					
Butylparaben	5,02 ⁺	4,02	1,00	20,00	0,5/ 1	21	4,14	0,88	17,55	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				21,11							
mittlerer relativer Gesamtfehler (38 Punkte)				9,69							

Tab. A-18: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS-IF; lineares Triton X-100; T = 25°C; exp. Daten aus [Suslov 1995]; *exp. Daten aus [Edwards 1991]; **exp. Daten aus [Zhu 2003]; +exp. Daten diese Arbeit;
 $\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}|$; $\delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{MW}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{MW}}$	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,72	4,05	0,67	14,15	0,5/ 1	3	4,05	0,67	14,26	0,25/ 1	4
Hexan	5,23	4,54	0,69	13,25	0,5/ 1	6	4,54	0,70	13,29	0,25/ 1	11
Heptan	5,84	5,05	0,79	13,51	1/ 1,5	4	5,03	0,81	13,80	0,5/ 1	17
Oktan	6,50	5,54	0,96	14,82	1/ 1,5	8	5,51	0,99	15,18	0,5/ 1	31
Nonan	7,20	6,03	1,17	16,29	1/ 1,5	17					
Dekan	7,70	6,51	1,19	15,44	1/ 1,5	17					
Undekan	8,60	7,01	1,59	18,51	1/ 1,5	25					
Dodekan	8,50	7,54	0,96	11,28	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				14,66							
Propanol	1,52	1,18	0,34	22,30	0,5/ 1	3	1,20	0,33	21,45	0,25/ 1	4
Butanol	2,15	1,68	0,47	21,86	0,5/ 1	7	1,65	0,50	23,07	0,25/ 1	9
Pentanol	2,84	2,12	0,72	25,35	0,5/ 1	18	2,17	0,67	23,49	0,25/ 1	22
Hexanol	3,29	2,57	0,72	21,88	1/ 1,5	9	2,60	0,70	21,12	0,5/ 1	30
Oktanol	4,14	3,63	0,51	12,37	1/ 1,5	3					
mittlerer relativer Fehler				20,75							
Benzol	3,14	3,23	0,09	2,99							
mittlerer relativer Fehler				2,99							
Ethylacetat	1,95	2,10	0,15	7,54	0,5/ 1	4	1,78	0,17	8,67	0,25/ 1	5
n-Propylacetat	2,37	2,54	0,17	7,00	0,5/ 1	7	2,29	0,09	3,59	0,25/ 1	10
n-Butylacetat	3,02	3,10	0,08	2,78	0,5/ 1	22	2,69	0,33	11,03	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				5,77							
Chlorbenzol	4,17	3,71	0,46	10,96							
m-Dichlorbenzol	4,96	4,25	0,71	14,29							
o-Dichlorbenzol	4,86	4,15	0,71	14,53							
p-Dichlorbenzol	4,88	4,20	0,68	13,85							
mittlerer relativer Fehler				13,41							
2-Butanon	1,49	1,309	0,18	12,15	0,5/ 1	1	1,35	0,14	9,19	0,25/ 1	2
2-Hexanon	2,56	2,364	0,20	7,66	1/ 1,5	3	2,29	0,27	10,43	0,5/ 1	12
2-Oktanon	3,60	3,23	0,37	10,28	1/ 1,5	10					
mittlerer relativer Fehler				10,03							
Acetonitril	1,19	0,453	0,74	61,93							
Propannitril	1,63	1,046	0,58	35,83	0,5/ 1	1	1,04	0,59	35,95	0,25/ 1	1
Butannitril	2,09	1,548	0,54	25,93	0,5/ 1	2	1,55	0,54	25,89	0,25/ 1	2
Pentannitril	2,56	2,033	0,53	20,59	0,5/ 1	3	2,02	0,54	21,09	0,25/ 1	5
mittlerer relativer Fehler				36,07							

Tab. A-18: Fortsetzung

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformermischung 1				gew. Konformermischung 2					
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,212	0,43	9,22							
	4,61**		0,40	8,63							
Phenanthren	5,70*	5,126	0,57	10,07							
	5,57**		0,44	7,97							
Pyren	6,03*	5,448	0,58	9,65							
	5,90**		0,45	7,66							
mittlerer relativer Fehler				8,87							
mittlerer relativer Gesamtfehler (34 Punkte)				22,24							

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,62	0,02	0,50							
	4,61**		0,01	0,15							
Phenanthren	5,70*	5,66	0,04	0,75							
	5,57**		0,09	1,56							
Pyren	6,03*	5,97	0,06	0,93							
	5,90**		0,07	1,25							
mittlerer relativer Fehler				0,86							
Ethylparaben	4,02 ⁺	5,30	1,28	31,79	0,5/ 1	6	5,27	1,25	31,09	1/ 1,5	3
Propylparaben	4,46 ⁺	5,66	1,20	26,82	0,5/ 1	13					
Butylparaben	5,02 ⁺	6,14	1,11	22,37	0,5/ 1	21	6,28	1,26	25,00	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				26,99							
mittlerer relativer Gesamtfehler (38 Punkte)				9,94							

Tab. A-20: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten verschiedener Soluteklassen; T = 25°C; gewichtete Konformermischungen des Triton X-100 aus Konformeranalyse mit HyperChem; exp. Daten aus [Suslov 1995]; *exp. Daten aus [Edwards 1991]; **exp. Daten aus [Zhu 2003]; +exp. Daten diese Arbeit;
 $\Delta = |\log K^{\text{MW}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{MW}}_{\text{COSMO-RS}}|$; $\delta = 100 |\log K^{\text{MW}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{MW}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{MW}}_{\text{exp}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{MW}}$	Triton X-100, gew. Konformermischung 1 (22 Konformere, E = 1,5/ RMS = 1,5)					Triton X-100, gew. Konformermischung 2 (12 Konformere, E = 2/ RMS = 2)				
		$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,72	4,24	0,48	10,19	0,5/ 1	3	4,34	0,38	8,01	0,5/ 1	3
Hexan	5,23	4,75	0,49	9,27	0,5/ 1	6	4,87	0,37	6,98	0,5/ 1	6
Heptan	5,84	5,28	0,56	9,54	1/ 1,5	4	5,42	0,42	7,19	1/ 1,5	4
Oktan	6,50	5,79	0,71	10,88	1/ 1,5	8	5,95	0,55	8,51	1/ 1,5	8
Nonan	7,20	6,31	0,90	12,43	1/ 1,5	17	6,48	0,73	10,07	1/ 1,5	17
Dekan	7,70	6,81	0,89	11,53	1/ 1,5	17	7,00	0,70	9,12	1/ 1,5	17
Undekan	8,60	7,34	1,27	14,71	1/ 1,5	25	7,54	1,06	12,35	1/ 1,5	25
Dodekan	8,50	7,85	0,65	7,61	1/ 1,5	31	8,07	0,43	5,02	1/ 1,5	31
mittlerer relativer Fehler				10,77					8,41		
Propanol	1,52	1,97	0,45	29,34	0,5/ 1	3	1,46	0,06	4,08	0,5/ 1	3
Butanol	2,15	2,45	0,30	13,81	0,5/ 1	7	1,99	0,16	7,44	0,5/ 1	7
Pentanol	2,84	2,94	0,10	3,45	0,5/ 1	18	2,55	0,30	10,39	0,5/ 1	18
Hexanol	3,29	3,45	0,16	4,71	1/ 1,5	9	3,00	0,30	8,97	1/ 1,5	9
Oktanol	4,14	4,32	0,18	4,40	1/ 1,5	3	4,04	0,10	2,42	1/ 1,5	3
mittlerer relativer Fehler				11,14					6,66		
Benzol	3,14	3,50	0,36	11,50			3,50	0,36	11,46		
mittlerer relativer Fehler				11,50					11,46		
Ethylacetat	1,95	2,06	0,11	5,59	0,5/ 1	4	2,06	0,11	5,74	0,5/ 1	4
n-Propylacetat	2,37	2,46	0,09	3,63	0,5/ 1	7	2,48	0,11	4,77	0,5/ 1	7
n-Butylacetat	3,02	3,02	0,001	0,10	0,5/ 1	22	3,06	0,04	1,42	0,5/ 1	22
mittlerer relativer Fehler				3,07					3,98		
Chlorbenzol	4,17	4,04	0,13	3,12			4,03	0,14	3,73		
m-Dichlorbenzol	4,96	4,62	0,34	6,92			4,60	0,36	7,34		
o-Dichlorbenzol	4,86	4,50	0,36	7,47			4,49	0,37	7,63		
p-Dichlorbenzol	4,88	4,60	0,28	5,80			4,56	0,32	6,60		
mittlerer relativer Fehler				5,83					6,25		
2-Butanon	1,49	1,41	0,08	5,17	0,5/ 1	1	1,43	0,06	4,30	0,5/ 1	1
2-Hexanon	2,56	2,54	0,02	0,98	1/ 1,5	3	2,58	0,02	0,70	1/ 1,5	3
2-Oktanon	3,60	3,48	0,12	3,44	1/ 1,5	10	3,56	0,04	1,25	1/ 1,5	10
2-Dekanon	4,67	4,54	0,13	2,76	1/ 1,5	21	4,65	0,02	0,36	1/ 1,5	21
mittlerer relativer Fehler				3,09					1,65		
Acetonitril	1,19	0,77	0,42	35,21			0,62	0,57	48,24		
Propannitril	1,63	1,30	0,33	20,25	0,5/ 1	1	1,23	0,40	24,79	0,5/ 1	1
Butannitril	2,09	1,81	0,28	13,54	0,5/ 1	2	1,76	0,33	15,60	0,5/ 1	2
Pentannitril	2,56	2,31	0,25	9,65	0,5/ 1	3	2,29	0,27	10,55	0,5/ 1	3
mittlerer relativer Fehler				19,66					24,79		

Tab. A-20: Fortsetzung

Solute	Exp log K ^{MW}	Triton X-100, gew. Konformermischung 1 (22 Konformere, E = 1,5/ RMS = 1,5)					Triton X-100, gew. Konformermischung 2 (12 Konformere, E = 2/ RMS = 2)				
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,60	0,04	0,93			4,59	0,05	1,10		
	4,61**		0,01	0,28				0,02	0,46		
Phenanthren	5,70*	5,64	0,06	1,11			5,61	0,09	1,51		
	5,57**		0,07	1,20				0,04	0,79		
Pyren	6,03*	5,95	0,08	1,29			5,94	0,09	1,54		
	5,90**		0,05	0,88				0,04	0,63		
mittlerer relativer Fehler				0,95					1,00		
Ethylparaben	4,02 ⁺	4,94	0,92	33,89	0,5/ 1	6	3,83	0,19	4,85	0,5/ 1	6
Propylparaben	4,46 ⁺	5,40	0,94	21,12	0,5/ 1	13	4,26	0,20	4,46	0,5/ 1	13
Butylparaben	5,02 ⁺	5,89	0,87	17,27	0,5/ 1	21	4,76	0,26	5,12	0,5/ 1	21
mittlerer relativer Fehler				20,43					4,81		
mittlerer relativer Gesamtfehler (37 Punkte)				9,05					7,24		

Tab. A-21: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten mit COSMO-RS; Triton X-100 Konformere aus MD mit n-Oktanol; T = 25°C; exp. Daten aus [Suslov 1995]; *exp. Daten aus [Edwards 1991]; **exp. Daten aus [Zhu 2003]; + exp. Daten diese Arbeit; $\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}|$; $\delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{MW}}$.

Solute	Exp $\log K^{\text{MW}}$	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	$\log K^{\text{MW}}$	Δ	$\delta / \%$	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,72	4,35	0,37	7,84	0,5/ 1	3	4,35	0,38	7,94	0,25/ 1	4
Hexan	5,23	4,87	0,36	6,83	0,5/ 1	6	4,87	0,36	6,85	0,25/ 1	11
Heptan	5,84	5,43	0,41	7,04	1/ 1,5	4	5,41	0,43	7,36	0,5/ 1	17
Oktan	6,50	5,96	0,54	8,35	1/ 1,5	8					
Nonan	7,20	6,49	0,71	9,92	1/ 1,5	17					
Dekan	7,70	7,01	0,69	8,95	1/ 1,5	17					
Undekan	8,60	7,55	1,05	12,19	1/ 1,5	25					
Dodekan	8,50	8,03	0,47	5,54	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				8,33							
Propanol	1,52	1,71	0,19	12,43	0,5/ 1	3	1,70	0,18	11,91	0,25/ 1	4
Butanol	2,15	2,23	0,08	3,53	0,5/ 1	7	2,19	0,04	1,63	0,25/ 1	9
Pentanol	2,84	2,72	0,12	4,19	0,5/ 1	18	2,80	0,04	1,44	0,25/ 1	22
Hexanol	3,29	3,25	0,04	1,16	1/ 1,5	9					
Oktanol	4,14	4,22	0,08	2,00	1/ 1,5	3					
mittlerer relativer Fehler				4,66							
Benzol	3,14	3,52	0,38	12,20							
mittlerer relativer Fehler				12,20							
Ethylacetat	1,95	2,06	0,11	5,64	0,5/ 1	4	1,98	0,03	1,44	0,25/ 1	5
n-Propylacetat	2,37	2,48	0,11	4,51	0,5/ 1	7	2,52	0,15	6,12	0,25/ 1	10
n-Butylacetat	3,02	3,06	0,04	1,32	0,5/ 1	22	2,95	0,07	2,19	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				3,83							
Chlorbenzol	4,17	4,06	0,11	2,64							
m-Dichlorbenzol	4,96	4,64	0,32	6,39							
o-Dichlorbenzol	4,86	4,53	0,33	6,87							
p-Dichlorbenzol	4,88	4,61	0,27	5,51							
mittlerer relativer Fehler				5,35							
2-Butanon	1,49	1,41	0,08	5,50	0,5/ 1	1	1,47	0,02	1,61	0,25/ 1	2
2-Hexanon	2,56	2,57	0,01	0,27	1/ 1,5	3	2,49	0,07	2,70	0,5/ 1	12
2-Oktanon	3,60	3,54	0,06	1,58	1/ 1,5	10					
2-Dekanon	4,67	4,65	0,03	0,54	1/ 1,5	21					
mittlerer relativer Fehler				1,97							
Acetonitril	1,19	0,66	0,53	44,54							
Propannitril	1,63	1,24	0,39	23,80	0,5/ 1	1	1,24	0,39	23,87	0,25/ 1	1
Butannitril	2,09	1,78	0,31	15,02	0,5/ 1	2	1,78	0,31	14,98	0,25/ 1	2
Pentannitril	2,56	2,30	0,26	10,08	0,5/ 1	3	2,29	0,27	10,70	0,25/ 1	5
mittlerer relativer Fehler				23,36							

Tab. A-21: Fortsetzung

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformermischung 1				gew. Konformermischung 2					
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,62	0,02	0,37							
	4,61**		0,01	0,28							
Phenanthren	5,70*	5,66	0,04	0,68							
	5,57**		0,09	1,63							
Pyren	6,03*	5,98	0,05	0,78							
	5,90**		0,08	1,41							
mittlerer relativer Fehler				0,86							
Ethylparaben	4,02 ⁺	4,38	0,36	8,86	0,5/ 1	6	4,35	0,33	8,11	1/ 1,5	3
Propylparaben	4,46 ⁺	4,75	0,29	6,57	0,5/ 1	13					
Butylparaben	5,02 ⁺	5,25	0,23	4,60	0,5/ 1	21	5,38	0,37	7,26	1/ 1,5	7
Mittlerer relativer Fehler				6,68							
mittlerer relativer Gesamtfehler (38 Punkte)				6,88							

Solute	Exp log K ^{MW}	Gew. Konformer Mischung 1				Gew. Konformer Mischung 2					
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Naphthalin	4,64*	4,59	0,05	0,99							
	4,61**		0,02	0,35							
Phenanthren	5,70*	5,64	0,06	1,00							
	5,57**		0,07	1,31							
Pyren	6,03*	5,96	0,07	1,23							
	5,90**		0,06	0,95							
mittlerer relativer Fehler				0,97							
Ethylparaben	4,02 ⁺	5,31	1,29	31,99	0,5/ 1	6	5,28	1,26	31,24	1/ 1,5	3
Propylparaben	4,46 ⁺	5,65	1,19	26,77	0,5/ 1	13					
Butylparaben	5,02 ⁺	6,13	1,11	22,15	0,5/ 1	21	6,27	1,25	24,80	1/ 1,5	7
mittlerer relativer Fehler				26,97							
mittlerer relativer Gesamtfehler (37 Punkte)				10,57							

$$\Delta = |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}|; \delta = 100 |\log K_{\text{exp}}^{\text{MW}} - \log K_{\text{COSMO-RS}}^{\text{MW}}| / \log K_{\text{exp}}^{\text{MW}}$$

Solute	Exp log K ^{MW}	gew. Konformermischung 1					gew. Konformermischung 2				
		log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.	log K ^{MW}	Δ	δ / %	Parameter E/ RMS	Anzahl Konf.
Pentan	4,22	3,68	0,54	12,87	0,25/ 1	4	3,68	0,54	12,80	0,5/ 1	3
Hexan	4,38	4,09	0,29	6,55	0,25/ 1	11	4,09	0,29	6,53	0,5/ 1	6
mittlerer relativer Fehler				9,71							
Methanol	1,27	0,76	0,51	39,92							
Ethanol	1,71	1,23	0,48	28,07	0,25/ 1	2	1,23	0,48	28,19	0,5/ 1	2
Propanol	2,04	1,72	0,32	15,59	0,25/ 1	4	1,71	0,33	15,98	0,5/ 1	3
Butanol	2,44	2,11	0,33	13,40	0,25/ 1	9	2,13	0,31	12,58	0,5/ 1	7
Pentanol	2,91	2,57	0,34	11,79	0,25/ 1	22	2,54	0,37	12,85	0,5/ 1	18
Hexanol	3,39	2,95	0,44	12,89	0,5/ 1	30					
Heptanol	3,74	3,34	0,41	10,83	1/ 1,5	14					
Oktanol	4,22	3,76	0,46	11,00	1/ 1,5	17					
Dekanol	4,41	4,45	0,04	0,82	1/ 1,5	31					
mittlerer relativer Fehler				16,03							
Benzol	2,95	3,15	0,20	6,85							
p-Xylol	4,17	3,93	0,24	5,73							
Toluol	3,45	3,54	0,09	2,67							
Ethylbenzol*	3,91	3,92	0,005	0,02	0,25/ 1	2	3,92	0,005	0,09	0,5/ 1	2
n-Propylbenzol*	4,34	4,32	0,02	0,53	0,25/ 1	3	4,24	0,10	2,33	0,5/ 1	1
n-Butylbenzol*	4,76	4,70	0,07	1,45	0,25/ 1	7	4,71	0,05	1,33	0,5/ 1	4
mittlerer relativer Fehler				2,87							
o-Dichlorbenzol	3,89	4,01	0,12	3,11							
mittlerer relativer Fehler				3,11							
2-Butanon	2,11	1,54	0,57	26,82	0,25/ 1	2	1,50	0,61	29,00	0,5/ 1	1
2-Pentanon	2,43	1,99	0,44	17,94	0,25/ 1	4	2,00	0,43	17,61	0,5/ 1	4
2-Hexanon*	3,11	2,34	0,78	24,94	1/ 1,5	3	2,39	0,72	23,10	0,5/ 1	12
2-Heptanon	3,46	2,75	0,71	20,49	0,5/ 1	24	2,76	0,70	20,26	1/ 1,5	6
2-Nonanon*	4,47	3,63	0,84	18,76	1/ 1,5	14					
mittlerer relativer Fehler				21,79							
Butannitril	2,38	1,85	0,54	22,48	0,25/ 1	2	1,84	0,54	22,56	0,5/ 1	2
mittlerer relativer Fehler				22,48							
Naphthalin	3,81	4,10	0,29	7,48							
Phenanthren	5,60	5,01	0,59	10,54							
Pyrene	6,20	5,29	0,91	14,68							
mittlerer relativer Fehler				10,90							
mittlerer relativer Gesamtfehler (27 Punkte)				12,90							

Tab. A-25: Vorhergesagte Mizellen/Wasser- Verteilungskoeffizienten der Einzelkonformere von 2-Oktanon und der gewichteten Mischung aus 34 2-Oktanonkonformeren; T = 25°C; exp. Verteilungskoeffizient $\log K^{\text{MW}}_{2\text{-Oktanon}}=3,60$ [Suslov 1995]; $\Delta=|\log K^{\text{MW}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{MW}}_{\text{COSMO-RS}}|$; $\delta=100 |\log K^{\text{MW}}_{\text{exp}} - \log K^{\text{MW}}_{\text{COSMO-RS}}| / \log K^{\text{MW}}_{\text{exp}}$.

Konformer	E_{COSMO} [kJ/mol]	$\log K^{\text{MW}}$ COSMO-RS	Δ	$\delta / \%$
2- Oktanon_01	-1023446,92	3,731	0,13	3,64
2- Oktanon_02	-1023446,16	3,66	0,06	1,67
2- Oktanon_03	-1023443,38	3,737	0,14	3,81
2- Oktanon_04	-1023442,9	3,469	0,13	3,64
2- Oktanon_05	-1023442,92	3,579	0,02	0,58
2- Oktanon_06	-1023440,85	3,512	0,09	2,44
2- Oktanon_07	-1023440,61	3,605	0,00	0,14
2- Oktanon_08	-1023440,12	3,51	0,09	2,50
2- Oktanon_09	-1023440,03	3,481	0,12	3,31
2- Oktanon_10	-1023439,72	3,431	0,17	4,69
2- Oktanon_11	-1023439,66	3,388	0,21	5,89
2- Oktanon_12	-1023437,35	3,552	0,05	1,33
2- Oktanon_13	-1023437,31	3,571	0,03	0,81
2- Oktanon_14	-1023436,51	3,5	0,10	2,78
2- Oktanon_15	-1023436,44	3,504	0,10	2,67
2- Oktanon_16	-1023436,16	3,498	0,10	2,83
2- Oktanon_17	-1023434,25	3,347	0,25	7,03
2- Oktanon_18	-1023433,59	3,431	0,17	4,69
2- Oktanon_19	-1023433,54	3,055	0,55	15,14
2- Oktanon_20	-1023433,22	3,39	0,21	5,83
2- Oktanon_21	-1023433,27	3,594	0,01	0,17
2- Oktanon_22	-1023433,19	3,605	0,00	0,14
2- Oktanon_23	-1023432,78	3,186	0,41	11,50
2- Oktanon_24	-1023432,49	3,51	0,09	2,50
2- Oktanon_25	-1023431,8	3,098	0,50	13,94
2- Oktanon_26	-1023430,61	3,499	0,10	2,81
2- Oktanon_27	-1023430,56	3,495	0,11	2,92
2- Oktanon_28	-1023429,66	3,346	0,25	7,06
2- Oktanon_29	-1023428,13	3,241	0,36	9,97
2- Oktanon_30	-1023427,32	3,222	0,38	10,50
2- Oktanon_31	-1023426,7	3,329	0,27	7,53
2- Oktanon_32	-1023425,49	3,41	0,19	5,28
2- Oktanon_33	-1023422,46	3,122	0,48	13,28
2- Oktanon_34	-1023420,54	3,218	0,38	10,61
gewichtete Mischung		3,65	0,05	1,28